

ASMA GRAVE:**Definição, Epidemiologia, Impacto da doença***Severe asthma:**Definition, Epidemiology, Impact of the disease***Ana Maria Silva Araujo, MD**

Médica responsável pelo serviço de asma
de difícil controle do IDT/UFRJ

E- mail: docanamaria@yahoo.com.br

Resumo

A asma grave é uma doença heterogênea, inflamatória crônica, que se mantém não controlada apesar do tratamento otimizado e os fatores contribuintes resolvidos. As estimativas de prevalência da doença oscilam muito, entre 3,6% e 10%, talvez pelo problema na obtenção de estatísticas confiáveis, causado por dificuldades ao acesso a cuidados de saúde. Ela representa, aos sistemas de saúde privados ou públicos, cerca de 60% dos custos diretos com a asma. Apesar da disponibilidade gratuita de corticosteroides inalatórios para o tratamento da asma no Brasil, o número de hospitalizações e mortes continua alto. O número de óbitos foi maior no sexo feminino e em indivíduos maiores de 60 anos. Esse grupo apresenta exacerbações mais frequentes, possuem maior prevalência de múltiplas comorbidades, fazem uso frequente de corticosteroides orais e sofrem com efeitos colaterais adversos relacionados a medicação. A doença impõe fardos debilitantes a longo prazo. A terapia personalizada induziu uma melhora importante nos parâmetros clínicos, funcionais e ocupacionais nesse grupo de asmáticos graves.

Palavras-chave: Asma grave; Epidemiologia; Corticoide oral; Qualidade de vida; Fatores socioeconômicos

Abstract

Severe asthma is a heterogeneous, chronic inflammatory disease that remains uncontrolled despite optimized treatment and resolved contributing factors. Estimates of the prevalence of the disease fluctuate widely, between 3.6% and 10%, perhaps due to the problem in obtaining reliable statistics, caused by difficulties in accessing health care. It represents approximately 60% of the direct costs of asthma for private or public health systems. Despite the free availability of inhaled corticosteroids for the treatment of asthma in Brazil, the number of hospitalizations and deaths remains high. The number of deaths was higher in females and in individuals over 60 years of age. This group has more frequent exacerbations, has a higher prevalence of multiple comorbidities, makes frequent use of oral corticosteroids, and suffers from adverse side effects related to medication. The disease imposes debilitating burdens in the long run. Personalized therapy induced a significant



improvement in clinical, functional, and occupational parameters in this group of patients with severe asthma.

Keywords: Severe asthma; Epidemiology; Oral corticosteroids; Quality of life; Socioeconomic factors





Asma grave

A asma é uma doença heterogênea crônica, influenciada por fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A causa principal da fisiopatologia e da apresentação clínica da doença é a inflamação crônica das vias aéreas. Ela se expressa por reconhecíveis grupos de características demográficas, clínicas e fisiopatológicas chamados ‘fenótipos da asma’. A relação da inflamação celular e esses fenótipos podem ser diferenciados por marcadores celulares e moleculares específicos (biomarcadores), que têm importância na individualização da conduta terapêutica nos pacientes que evoluem com gravidade da doença. Apesar da baixa prevalência de asma grave, esse grupo é responsável pelo maior custo da doença^{1,2}

Definição

A *Global Initiative for Asthma* (GINA) classifica a asma em controlada, parcialmente controlada e não controlada, de acordo com a frequência dos sintomas, o grau de limitações das atividades diárias, número de exacerbações e a necessidade de medicação (inclusive corticoide oral) ou hospitalização para controlar a doença. Sendo então, retrospectivo, o método usado para avaliar a gravidade da doença.²

Alguns pacientes evoluem com exacerbações frequentes (≥ 2 /ano), mesmo quando estão em tratamento otimizado máximo de corticoide inalatório e broncodilatador de meia vida longa, por um período mínimo de 3 a 6 meses. Esses pacientes são classificados como portadores de asma de difícil controle. É fundamental nesse grupo de indivíduos a pesquisa e correção de fatores importantes que interferem no controle da doença, como: intensificar a aderência ao tratamento, ensinar o uso correto do inalador, afastar a presença de fatores agravantes (tabagismo, exposição a alérgenos ocupacionais), avaliar e tratar as comorbidades associadas e o uso de medicações que poderiam agravar a doença (betabloqueadores e anti-inflamatórios não esteroides). A confirmação clínica e funcional do diagnóstico por um especialista é fundamental.^{2,3}

Já a asma grave é considerada um subgrupo da asma de difícil controle pelos consensos. É uma doença que se mantém não controlada apesar do tratamento



otimizado com altas doses de corticoide inalatório (budesonida > 800µg ou equivalente) associado a broncodilador inalatório de meia vida longa, antagonistas muscarínicos de longa duração, com todos os fatores contribuintes controlados; ou uma doença que requer o uso de altas doses desses medicamentos para evitar que a asma fique não controlada dos seus sintomas, sendo fundamental a aderência e o uso correto das medicações inalatórias^{2,3}; ou um subgrupo que necessita do uso de corticoide oral \geq 50% dos dias no ano anterior para manter o controle da doença.^{3,4}

Epidemiologia

A asma afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, acometendo todas as idades, raças e etnias, embora exista uma grande variação entre diferentes países.⁵ Ela foi responsável no Brasil, por 1,3 milhão de atendimentos na atenção primária em 2021 pelo Sistema Único de Saúde (SUS),⁶ e causou em 2019 mais de 450 mil mortes no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde.⁵ É a doença crônica mais comum na infância e é mais grave em crianças que vivem em países de baixa renda.^{7,8}

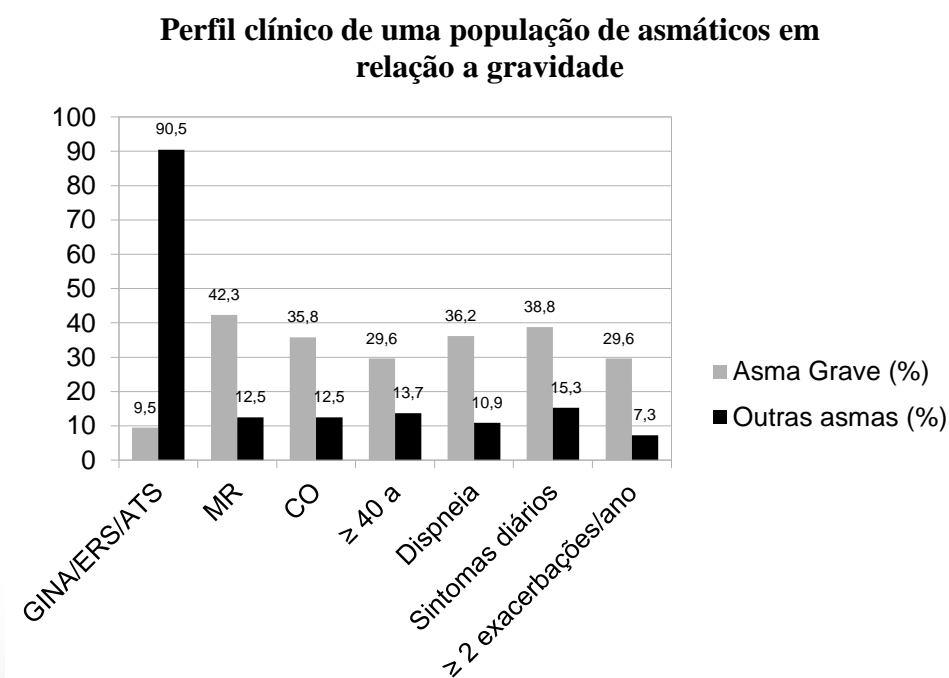
Nos países de alta renda, a asma persistente está, geralmente, associada à sensibilização alérgica precoce, enquanto o papel da atopia, em ambientes de baixa renda, é menos clara^{7,8}. A asma não é uma doença monogênica, mas representa o produto de múltiplos genes com o meio ambiente, que podem oscilar dentro do mesmo país. Outros fatores envolvidos com a origem e gravidade da asma são os mecanismos epigenéticos, assim como a exposição aos alérgenos ambientais, a poluição do ar, a composição e desequilíbrio do microbioma das vias aéreas, alguns fatores dietéticos e, em menor frequência, as infecções do trato respiratório na infância.^{7,8}

O *International Severe Asthma Registry* (ISAR) (<http://isaregistries.org/>) é o primeiro registro global em adultos.^{9,10} Ele reúne dados longitudinais, anonimizados e de vida real dos registros nacionais preexistentes de casos de pacientes portadores de asma grave, de todos os países do mundo.¹⁰ O ISAR é uma iniciativa interdisciplinar, que mostra a experiência combinada de importantes líderes de pensamento em asma grave (médicos e epidemiologistas), cientistas e especialistas em banco de dados.⁹ As

estimativas de prevalência de asma grave oscilam muito de país para país, de 3,6% na Holanda a 8,1% na Dinamarca segundo o ISAR.^{11,12}

Rönnebjerg et al estudaram as características clínicas e a prevalência de asma grave em uma população sueca representativa aleatória de 1172 indivíduos e em 744 pacientes asmáticos. Encontraram uma prevalência da doença em 1,1 % na amostra aleatória e 9,5% na população dos asmáticos¹³. (Figura 1). Essas diferentes estimativas encontradas nas pesquisas podem expressar definição não objetiva de asma grave, como também, estatísticas não confiáveis, causada pelo não acesso de alguns pacientes a cuidados de saúde; ou o não encaminhamento desses casos para clínica especializada. Portanto, a verdadeira prevalência de asma grave pode ser maior do que a relatada na literatura.^{10,13}

Figura 1 - Prevalência dos sintomas de asma entre pacientes com asma grave e outras asmas no período de 1 ano, numa população de asmáticos na Suécia. N=744. MR: medicação resgate; CO: corticoide oral; a:anos



Fonte: Figura adaptada de Rönnebjerg et al, 2021.

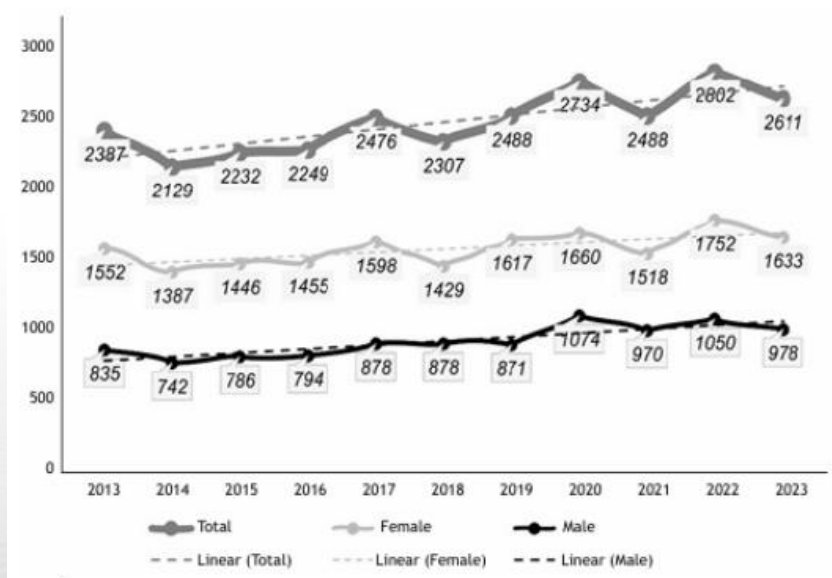
A asma de difícil controle ou grave em países de baixa e média renda pode estar relacionada com a falta de disponibilidade de medicamentos básicos^{5,8}. No Brasil, a prevalência de sintomas de asma é estimada em 23% entre adolescentes e adultos^{5,6,7}. Apesar da disponibilidade universal e gratuita de corticosteroides inalatórios para o

tratamento da asma no Brasil, o número de hospitalizações e mortes continua alto⁶. Cardoso e col estudaram o número de óbitos no Brasil pela doença nos últimos 11 anos. Encontraram um aumento entre os anos de 2014 e 2022, com uma média de 2.445 óbitos por ano, correspondendo aproximadamente 6,76 mortes por dia¹⁴ (Figura 2). O número médio de mortes foi maior entre as mulheres, com sua taxa permanecendo estável, enquanto a taxa para os homens aumentou. Indivíduos com idade > 60 anos foram responsáveis por aproximadamente 65% de todas as mortes relacionadas à asma de 2013 a 2023, com uma forte correlação observada entre a idade e o número de mortes, independentemente do sexo¹⁴. Durante o mesmo período, o número total de hospitalizações no Brasil mostrou uma tendência decrescente, diminuindo de 134.322 em 2013 para 87.707 em 2023.¹⁴

Apesar de não existir um plano de ação nacional para o controle da asma no Brasil, várias intervenções municipais nos níveis ambulatoriais de atenção primária e secundária têm se mostrado eficazes no controle dos sintomas, reduzindo exacerbações e internações hospitalares. Essas atividades podem ser expandidas para reduzir ainda mais a prevalência de asma no Brasil.¹⁵

Mortalidade anual no Brasil por asma nos últimos anos

Figura 2 - Tendência anual quantitativa de mortalidade por sexo (masculino vs. feminino) entre 2013 e 2023



Fonte: Cardoso et al, 2025

Impacto da doença

Os pacientes asmáticos graves costumam ser mais sintomáticos, com queixas de tosse frequente, dispneia intensa, as vezes acompanhada de aperto torácico, muitas vezes apresentam exacerbações imprevisíveis, também conhecidas como ataques de asma, que interferem na vida diária dos pacientes e aumentam a morbidade da doença^{2,3}.

A asma grave é responsável por grande parte do ônus da doença, tanto na área econômica, social ou física, apesar de representar uma minoria dos portadores de asma. O custo por paciente, associado ao seu tratamento, pode ser até dez vezes maior, quando comparado aos casos de doença leve¹⁶. Ela representa, aos sistemas de saúde privados ou públicos, cerca de 60% dos custos diretos com a asma, devido os frequentes episódios de exacerbações desses indivíduos, com visitas à emergência ou necessidade de internações hospitalares^{2,3,16,17}. Oliver e col avaliaram em uma coorte de 54.568 pacientes, oriunda de dados retrospectivos do sistema de saúde privado brasileiro, o impacto econômico das exacerbações¹⁷. Concluíram que o custo médio por episódio de exacerbação foi cerca de R\$3.178,00, porém nos casos que necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva, esse custo médio aumentou para 75 mil reais.¹⁷

A doença é responsável também pelo grande absenteísmo escolar e profissional.^{6,18} Um estudo iraniano com 621 pacientes asmáticos, demonstrou que a gravidade da asma aumentou significativamente os custos financeiros indiretos com a doença, especialmente pela perda de produtividade no trabalho.¹⁸

Em alguns estudos em pediatria, a asma foi responsável por mais de 30% de todas as hospitalizações e quase 12% das readmissões dentro de 180 dias após alta.¹⁹ Uma pesquisa realizada em crianças e adolescentes, na faixa etária de 6 a 17 anos nos EUA, com 60% portadores de asma grave, segundo os critérios ATS/ERS, demonstrou que a metade das crianças com asma grave não se qualificava mais como graves, 3 anos depois de acompanhamento, em ambos os sexos. Outro achado interessante desse estudo foi que a função pulmonar não mudou significativamente em associação com a diminuição dos sintomas¹⁹.

O grupo que apresenta exacerbações mais frequentes possuem maior prevalência de múltiplas comorbidades, tanto as relacionadas com as vias respiratórias (rinites, rinossinusites crônicas com polipose ou não e apneia obstrutiva do sono) quanto as

extrapulmonares (doença do refluxo gastroesofágico, distúrbios psiquiátricos, obesidade, doenças cardiovasculares e metabólicas), o que leva a aumentar os custos, piorar a qualidade de vida e a gravidade da doença.^{2,3}

Esses indivíduos com asma grave fazem uso frequente de corticosteroides orais, queixam-se de efeitos colaterais adversos relacionados a medicação, o que leva a piorar a qualidade de vida²⁰. O uso crônico ou repetido de ciclos de corticosteroides oral pode causar complicações relevantes como: a perda de massa óssea, com maior risco de fratura, ganho de peso, síndromes metabólicas, insuficiência adrenal, imunossupressão, doenças cardiovasculares, anormalidades oftalmológicas e alterações psiquiátricas²⁰. Esse risco aumenta com doses $\geq 10\text{mg/dia}$ de prednisona ou equivalente e doses cumulativas a partir de 0,5 a 1,0 g^{20,21}. Foi evidenciado que o gerenciamento adequado dessa medicação reduz os riscos, porém não consegue eliminá-los completamente²¹. A era dos biológicos não só reduziu o número de exacerbações, como também a dose diária, quando necessária, de corticoide ($< 5\text{mg}$ de prednisona/dia) para controlar a doença nesses casos²².

Uma pesquisa na Austrália baseada em entrevistas telefônicas com asmáticos graves foi útil em esclarecer os principais pontos que angustiam esses pacientes. Relataram que a doença impôs amplos limites à vida, como realizar tarefas diárias, até na carreira, como também interferiu nos relacionamentos e na vida familiar. Todos aceitaram a necessidade de fazer o tratamento, porém estavam particularmente preocupados com os efeitos colaterais dos corticosteroides orais. Alguns se sentiram incompreendidos e sozinhos em sua experiência de falta de ar e nos episódios das exacerbações assustadoras, sendo que o suporte emocional foi frequentemente ausente e os próprios pacientes usaram estratégias positivas (adquirindo habilidades de autogerenciamento) e menos positivas (evitando esforço físico) no processo de adaptação à vida com a doença.²³ A asma grave impõe fardos debilitantes a longo prazo e ela deve ser considerada de forma diferente das doenças mais brandas. Há uma necessidade de melhorar os serviços de suporte médico e emocional para esses pacientes.

A terapia personalizada induziu uma melhora importante nos parâmetros clínicos, funcionais, de vida geral e ocupacionais nos asmáticos graves, porém o manejo

multidisciplinar é fundamental para uma participação efetiva desses indivíduos no mundo profissional.^{24,25}

Referências

1. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1):1900588.
2. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. [S. l.]: GINA, 2024. Disponível em: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Acesso em: 7 de março de 2025.
3. CARVALHO-PINTO, R. M. et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2021. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, n. 6, 2021.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343-73. Epub 2013 Dec 12. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text. Erratum in: *Eur Respir J*. 2018 Jul 27;52(1):1352020. Erratum in: *Eur Respir J*. 2022 Jun 9;59(6):1362020.
5. World Health Organization. Asthma. 06 May 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Acesso em: 06 março 2025.
6. Brasil. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde -DATASUS [Internet]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>. Accessed on: março 10, 2025
7. Forum of International Respiratory Societies. The global impact of respiratory disease. Third Edition. European Respiratory Society, 2021. Accessed 22 September, 2021. firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf
8. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019 Jun 18;7:246.
9. ISAR Study Group. International Severe Asthma Registry: Mission Statement. *Chest*. 2020 Apr;157(4):805-814. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.051. Epub 2019 Dec 12. Erratum in: *Chest*. 2021 Nov;160(5):1989.
10. Cushen B, Koh MS, Tran TN, Martin N, Murray R, Uthaman T, et al. ISAR Inventory Study Group. Adult Severe Asthma Registries: A Global and Growing Inventory. *Pragmat Obs Res*. 2023 Oct 20; 14:127-147.
11. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020 Apr;157(4):790-804.
12. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):896-902.

13. Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe Asthma in a General Population Study: Prevalence and Clinical Characteristics. *J Asthma Allergy*. 2021 Sep 16;14:1105-1115
14. Cardoso ADRO, Ferreira ACG, Rabahi MF. Asthma-related deaths in Brazil: data from an ecological study. *J Bras Pneumol*. 2025 Jan 20;50(6):e20240296.
15. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Moura Santos P, et al. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J*. 2010 Apr;3(4):167-74.
16. Maltby S, McDonald VM, Upham JW, Bowler SD, Chung LP, Denton EJ, et al. Severe Asthma Expert Forum contributors. Severe asthma assessment, management and the organisation of care in Australia and New Zealand: expert forum roundtable meetings. *Intern Med J*. 2021 Feb;51(2):169-180.
17. Nascimento OA, Cançado JED, Gazzotti MR, Dos Santos FM, Saturnino LTM, da Silva DO. The economic impact of asthma on private healthcare system in Brazil: Economic impact of asthma in Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 24;102(12):e33077.
18. Seyedrezazadeh E, Gilani N, Ansarin K, Yousefi M, Sharifi A, Jafari Rouhi AH, et al. Economic Burden of Asthma in Northwest Iran. *Iran J Med Sci*. 2023 Mar;48(2):156-166
19. Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, Zein J, Phillips BR, Mauger DT, et al Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020Jan;145(1):140-146.e9.
20. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1488-1495
21. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Tran TN. Burden of Chronic Oral Corticosteroid Use by Adults with Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul-Aug;5(4):1050-1060.e9.
22. Chen W, Tran TN, Sadatsafavi M, Murray R, Wong NCB, Ali N, et al. Impact of Initiating Biologics in Patients With Severe Asthma on Long-Term Oral Corticosteroids or Frequent Rescue Steroids (GLITTER): Data From the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Sep;11(9):2732-2747.
23. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017 Sep 20;50(3):1700765.
24. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021 Nov;76(11):3390-3407
25. Leso V, Candia C, Pacella D, Molino A, Nocera C, Maniscalco M, et al. Quality of life and work functionality in severe asthma patients: the impact of biological therapies. *J Occup Med Toxicol*. 2024 Mar 20;19(1):8.