

Estratégias farmacológicas e não farmacológicas no manejo da asma grave: uma revisão narrativa

Pharmacological and Non-Pharmacological Strategies in the Management of Severe Asthma: A Narrative Review

Resumo



Ricardo G. Figueiredo¹

Ignacio Zabert², Larissa Rego Voss³, Giovanna Oliveira Stopa⁴, Álvaro A. Cruz⁵

¹ Divisão de Pneumologia, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, Brasil; Fundação ProAR, Salvador, Brasil

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Comahue, Argentina

³ Hospital Cardiopulmonar, Rede D'or, Salvador, Brasil

⁴ Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, Brasil

⁵ Fundação ProAR, Salvador, Brasil; Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Brasil

E-mail: ricardo.gassmann@gmail.com

A asma grave representa uma forma complexa e heterogênea da doença, responsável por um impacto clínico, social e econômico expressivo, especialmente em países de baixa e média renda. Apesar dos avanços terapêuticos, a morbimortalidade permanece elevada devido à baixa adesão ao tratamento, à presença de comorbidades e ao acesso limitado a cuidados especializados.

Esta revisão narrativa sintetiza as principais estratégias farmacológicas e não farmacológicas empregadas no manejo da asma grave, com ênfase nas evidências atuais e nas perspectivas futuras.

Foi realizada uma revisão abrangente da literatura, com base em diretrizes internacionais e brasileiras, além de estudos recentes que abordam mecanismos fisiopatológicos, tratamento e desfechos clínicos da asma grave.

As intervenções não farmacológicas — como cessação do tabagismo, educação sobre asma, controle ambiental, reabilitação pulmonar e redução ponderal — desempenham papel fundamental para atingir a remissão e melhor controle da doença. O tratamento farmacológico deve ser individualizado, iniciando-se com corticosteroide inalatório (CI) em dose alta, associado a β_2 -agonista de longa ação (LABA) e, quando necessário, adicionando antagonista muscarínico de longa ação (LAMA) ou a terapia tripla (CI/LABA/LAMA). Em pacientes com inflamação do tipo 2 persistente, o uso de imunobiológicos direcionados às vias de sinalização da IgE, IL-5, IL-5R, IL-4R ou TSLP revolucionou o controle da doença e reduziu a dependência de corticosteroides sistêmicos.

O manejo ideal da asma grave requer uma abordagem integrada, multidisciplinar e personalizada. A combinação de estratégias farmacológicas e não farmacológicas, orientadas por biomarcadores e centradas no paciente, pode melhorar significativamente o controle da doença e a qualidade de vida, além de reduzir o ônus sobre os sistemas de saúde. Pesquisas futuras devem priorizar o desenvolvimento de biomarcadores preditivos, a ampliação do acesso equitativo a terapias biológicas e o uso de ferramentas digitais para monitoramento da asma.

Palavras-chave: asma grave; tratamento farmacológico; medicina de precisão; imunobiológicos.



Abstract

Severe asthma represents a complex and heterogeneous form of the disease that imposes a substantial clinical, social, and economic burden, particularly in low- and middle-income countries. Despite advances in pharmacologic management, morbidity and mortality remain high due to poor adherence, comorbidities, and limited access to specialized care.

This narrative review summarizes current pharmacologic and non-pharmacologic strategies for managing severe asthma, emphasizing evidence-based interventions and future perspectives.

A comprehensive literature review was conducted using international and Brazilian guidelines, as well as recent studies addressing mechanisms, treatment, and clinical outcomes in severe asthma.

Non-pharmacologic approaches—including smoking cessation, patient education, environmental control, pulmonary rehabilitation, and weight management—play an essential role in optimizing disease control. Pharmacologic treatment should be individualized, starting with high-dose inhaled corticosteroids (ICS) combined with long-acting β_2 -agonists (LABA), and, when necessary, adding long-acting muscarinic antagonists (LAMA) or triple therapy (ICS/LABA/LAMA). For patients with persistent type 2 inflammation, biologic agents targeting IgE, IL-5, IL-5R, IL-4R, or TSLP pathways have revolutionized disease control and reduced corticosteroid dependence.

The optimal management of severe asthma requires an integrated, multidisciplinary, and personalized approach. Combining pharmacologic and non-pharmacologic interventions, guided by biomarkers and patient-centered care, can significantly improve outcomes and quality of life while reducing health system burdens. Future research should focus on predictive biomarkers, equitable access to biologics, and digital tools for disease monitoring.

Keywords: severe asthma; pharmacotherapy; asthma; biologic.



Introdução

A asma é sério problema de saúde pública global prevalente em todos os grupos etários, acometendo mais de 262 milhões de indivíduos e responsável por aproximadamente 1000 mortes por dia em todo mundo.^{1,2} A asma grave causa impactos econômicos e sociais negativos, resultando em um ônus desproporcional na utilização dos serviços de saúde, na qualidade de vida dos pacientes e aumento de risco de desfechos negativos.^{3,4} Os custos diretos, sociais e o impacto econômico da asma, em todas as faixas etárias, tornaram-na uma grande preocupação para os sistemas de saúde, sobretudo nos países em desenvolvimento.^{5,6}

Asma grave é caracterizada pela necessidade de tratamento com corticosteroide inalatório (CI) em dose alta associado a outro medicamento de controle, usualmente um beta-2 agonista de longa duração (LABA) e/ou corticosteroide oral por $\geq 50\%$ dos dias nos últimos 12 meses no intuito de atingir o controle da doença.⁷ Correspondendo a um fenótipo clínico mais complexo da asma de difícil controle, formas mais graves da doença acometem 3% a 10% dos asmáticos, sendo responsável por grande parte da morbimortalidade e dos custos relacionados à doença.^{8,9} Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), houve uma contundente redução da mortalidade por asma no Brasil e no mundo nas últimas décadas.¹ Entretanto, evidências recentes apontam taxas de mortalidade e hospitalizações por asma no Brasil em patamares elevados, bem como tendência de aumento das mortes por asma registradas pelo sistema único de saúde (SUS) de 2014 a 2021.^{10,11}

Dados recentes do Registro Brasileiro de Asma Grave (REBRAG) evidenciam a elevada carga de morbidade associada à asma grave no Brasil.¹² Nesta coorte multicêntrica com 417 pacientes acompanhados em 23 centros de referência, observou-se que 66% apresentavam doença não controlada no momento da avaliação inicial, apesar do seguimento especializado. Mais de 70% dos participantes relataram hospitalizações prévias por exacerbações, sendo que 25% necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva e 9% sofreram parada cardiorrespiratória. Asma de início precoce foi predominante em crianças e adultos jovens, enquanto o fenótipo eosinofílico destacou-se entre os adultos. Apenas 40% dos pacientes adultos estavam em uso de imunobiológicos, e a taxa de remissão clínica foi de 20%.



A asma grave compreende vários endótipos de doença, com diferentes características clínicas e fisiopatológicas, que resultam em episódios recorrentes de dispneia, tosse, sibilância e opressão torácica.¹³ Pacientes com asma grave não controlada apresentam risco aumentado de exacerbações, hospitalizações, absenteísmo laborativo e escolar, além de maior utilização de recursos de saúde e risco de mortalidade.^{1,14}

Pacientes com asma são mais sensíveis aos efeitos da poluição ambiental e aeroalérgenos. Exposições nocivas intradomiciliares podem exacerbar a inflamação das vias aéreas e dificultar o controle da doença.^{15,16} Em um estudo realizado na cidade de Salvador, foi observado que a exposição ao tabaco e à combustão de biomassa domiciliar é frequente em pacientes com asma grave. Os autores descreveram maior comprometimento da função pulmonar e gravidade da doença, bem como pior controle da asma relacionados a estas exposições.¹⁷ Outros fatores que podem influenciar no controle da asma são a má adesão ao tratamento e a técnica inalatória inadequada. Estudos anteriores reforçaram a associação entre o uso de múltiplos inaladores e baixa aderência ao tratamento.¹⁸

A construção do diagnóstico e a condução clínica de pacientes com asma grave podem, muitas vezes, ser desafiantes para as equipes de saúde. A avaliação do controle dos sintomas é essencial para o manejo da asma grave. Usa-se a classificação em asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada, conforme sintomas diurnos, noturnos, limitação de atividades e uso de medicação de resgate. Ferramentas como o ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) e o ACT (*Asthma Control Test*) auxiliam na estratificação do controle da doença. Realizar a avaliação periódica da adesão ao tratamento, técnica inalatória e comorbidades associadas é fundamental para a condução do paciente com asma grave. Avaliar periodicamente a adesão ao tratamento, técnica inalatória correta e comorbidades associadas são fundamentais na condução de pacientes com asma grave.¹⁹

A avaliação da gravidade da asma não se restringe apenas à intensidade dos sintomas. Recomenda-se considerar o risco futuro de exacerbações, declínio da função pulmonar, hospitalizações e morte relacionada à asma, assim como a intensidade do tratamento necessário para manter o controle e minimizar seus efeitos adversos.^{1,14}

Provas funcionais respiratórias e exames complementares têm um papel preponderante





em identificar endótipos específicos e biomarcadores que orientem terapias personalizadas, incluindo a contagem absoluta e relativa dos eosinófilos séricos, IgE total e específicas, fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e provas imunoalérgicas.

Pacientes com asma grave apresentam múltiplos endótipos, fenótipos e mecanismos subjacentes, e seu manejo deve ser individualizado com base nas características clínicas e na resposta ao tratamento. O objetivo desta revisão é apresentar estratégias não farmacológicas e farmacológicas empregadas no tratamento da asma grave. As terapias biológicas serão detalhadas em uma revisão específica desta série de publicações.

Tratamento não farmacológico da asma grave

Embora o tratamento da asma se baseie predominantemente em terapias farmacológicas orientadas por diretrizes clínicas, as intervenções não farmacológicas desempenham um papel complementar essencial no manejo da doença. Estratégias como a educação em asma, a cessação do tabagismo, o controle ambiental, a reabilitação pulmonar e o suporte psicossocial contribuem significativamente para a melhora do controle dos sintomas e a redução do risco de exacerbações e declínio da função pulmonar. No entanto, tais abordagens ainda são frequentemente subutilizadas na prática clínica.

Suporte educacional

O apoio educacional é um pilar fundamental no manejo de pacientes afetados por doenças respiratórias crônicas. Em uma revisão sistemática, Normansell e colaboradores destacaram que a adesão adequada ao tratamento inalatório é um grande desafio no tratamento da asma, variando de 47% a 57%.²⁰ A má adesão ao tratamento farmacológico usualmente é multifatorial. Pacientes subestimam seus sintomas e não têm plena consciência da doença, não compreendendo, portanto, a importância do uso regular das medicações.²¹ A elaboração de um plano de ação individualizado e compreensível, é especialmente relevante nesse contexto, permitindo maior aderência ao tratamento e respostas apropriadas diante das exacerbações²².





O uso incorreto dos dispositivos inalatórios representa um dos principais fatores associados ao controle inadequado da asma. Erros críticos na técnica inalatória são particularmente prevalentes entre pacientes com asma grave, comprometendo a efetividade do tratamento, mesmo diante de regimes terapêuticos otimizados. Dados provenientes de um centro de referência indicam que 52,5% a 75,3% dos pacientes apresentam técnica considerada adequada, com variações de desempenho relacionadas ao tipo de dispositivo utilizado.²⁴

Nesse contexto, a educação contínua, individualizada e adaptada às necessidades de cada paciente exerce papel fundamental, com impacto comprovado na melhoria do controle clínico, na redução das hospitalizações e na promoção da qualidade de vida em indivíduos com asma grave.

Cessação do tabagismo

Em pacientes com asma, a exposição ambiental ao tabaco aumenta o risco de hospitalizações, declínio funcional, resistência a corticoides inalatórios e controle inadequado da doença.²⁵ De forma análoga, o uso de cigarro eletrônico associa-se a maior carga de sintomas e risco de exacerbações.²⁶

A utilização de abordagens personalizadas e multifacetadas em asmáticos tabagistas pode aumentar as taxas de sucesso de iniciativas de cessação tabágica nesta população.²⁷ Profissionais de saúde devem oferecer aconselhamento breve em todas as oportunidades e planejar intervenções medicamentosas de acordo com o estágio motivacional do paciente.¹

Atividade física e Reabilitação pulmonar

Em pacientes com asma, assim como na população geral, a prática de atividade física moderada está associada à redução de risco cardiovascular e à melhora da qualidade de vida.²⁸ Exercícios aeróbicos demonstraram impacto positivo no controle da asma, na função pulmonar e na qualidade de vida dos pacientes.^{1,29} Entretanto, estudos prospectivos avaliando intervenções padronizadas para entender melhor as modalidades de exercício ideais e seu impacto nos desfechos futuros na asma grave são desejáveis.





Apesar do impacto mínimo no controle dos sintomas, programas de reabilitação pulmonar de 4 a 12 semanas, com treinamento aeróbico, suporte nutricional, psicológico e educação em asma, melhoram a qualidade de vida e a capacidade funcional em curto prazo.³⁰

Uma metanálise de nove estudos com 418 pacientes demonstrou que a reabilitação pulmonar melhora significativamente a qualidade de vida, a tolerância ao exercício e alguns aspectos da função pulmonar, como a capacidade vital forçada e o pico de fluxo expiratório, porém sem impacto significativo no controle da asma.³¹

Diante dos benefícios, é importante encorajar os pacientes com asma a praticarem atividade física regular. Pacientes que apresentem intolerância ao exercício e limitação persistente ao fluxo aéreo podem se beneficiar de programas de reabilitação pulmonar.

Controle ambiental

O controle de fatores ambientais comuns que contribuem para a asma é um componente importante do manejo da doença. Muitos alérgenos inalatórios estão associados ao aumento do risco de sintomas e exacerbações da asma, incluindo epitélio de animais, baratas, ácaros e fungos.³² A recomendação de medidas específicas deve considerar a sensibilização individual a alérgenos, a gravidade da asma e o histórico de sintomas e exacerbações. No entanto, são necessárias mais pesquisas sobre a eficácia das estratégias de controle de alérgenos e os fatores individuais e familiares que influenciam seus resultados.³³

Perda ponderal e dieta saudável

A obesidade pode agravar a asma e dificultar seu controle devido a efeitos pró-inflamatórios locais e sistêmicos do tecido adiposo, alterações mecânicas e estresse oxidativo. Há aumento da peroxidação lipídica e liberação de mediadores como TNF- α e IL-6, que intensificam os sintomas. Além disso, a obesidade eleva os níveis de leptina e reduz adiponectina, hormônios que regulam a inflamação.³⁴





A desregulação metabólica, incluindo resistência à insulina e síndrome metabólica, intensifica a inflamação sistêmica e piora a função pulmonar. A microbiota intestinal alterada na obesidade reduz a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), que têm papel anti-inflamatório.³⁴ Em pacientes obesos, observa-se redução da resposta a corticoides inalatórios e os efeitos mecânicos nos pulmões, limitando os movimentos do tórax e do diafragma e reduzindo a capacidade pulmonar total, sobretudo devido à deposição de gordura abdominal.³⁵ Desta forma, é importante incluir estratégias de redução ponderal em pacientes asmáticos obesos, além do estímulo à ingestão de alimentação ricos em frutas e vegetais.¹

Özbey e colaboradores avaliaram os efeitos da perda de ponderal induzida por dieta em adultos obesos com asma controlada.³⁴ Foram incluídos 55 participantes, divididos em grupo dieta e controle. Após 10 semanas, o grupo dieta apresentou redução significativa no peso corporal (-5,2 kg), IMC, circunferência da cintura e gordura corporal total, além de aumento na porcentagem de água corporal. Essas alterações foram associadas a uma melhora significativa da função pulmonar, do controle da asma e da qualidade de vida, representados pelo aumento do escore ACT e do AQLQ, respectivamente. Os participantes com perda de peso $\geq 5\%$ obtiveram ganhos mais relevantes na função pulmonar e qualidade de vida.

Manejo de comorbidades

As comorbidades da asma são numerosas e geralmente classificadas em três categorias: (1) inflamatórias do tipo 2 (T2); (2) associadas à exposição a corticosteroides orais; e (3) condições que mimetizam ou agravam os sintomas da asma^{1,36,37} Comorbidades inflamatórias do tipo 2, como rinite alérgica, rinossinusite crônica e polipose nasal, são marcadores de inflamação T2 e associam-se à asma mais grave. Já aquelas relacionadas ao uso de corticosteroides orais incluem obesidade, osteoporose, diabetes, ansiedade e depressão.^{36,38,39} Ansiedade e depressão estão associadas a pior controle dos sintomas da asma, menor adesão à medicação e menor qualidade de vida relacionada à asma, e às vezes também são categorizadas como comorbidades que mimetizam ou agravam a asma.⁴⁰





Comorbidades que mimetizam ou agravam os sintomas da asma incluem a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A DRGE, causa comum de tosse seca, pode ser exacerbada por medicamentos para asma, como β -agonistas e teofilina. Já a DPOC pode coexistir com a asma em indivíduos expostos ao tabaco, biomassa ou poeiras nocivas, configurando a sobreposição asma-DPOC. Essa condição pode levar a maior carga sintomática, exacerbações, pior qualidade de vida, declínio funcional acelerado, maior mortalidade e uso de recursos de saúde, em comparação à asma ou DPOC isoladamente.⁴¹

Multimorbidades são frequentes na asma e, quando não manejadas adequadamente, agravam os sintomas, dificultam o controle, reduzem a qualidade de vida, aumentam o uso de serviços de saúde e o risco de efeitos adversos dos medicamentos.

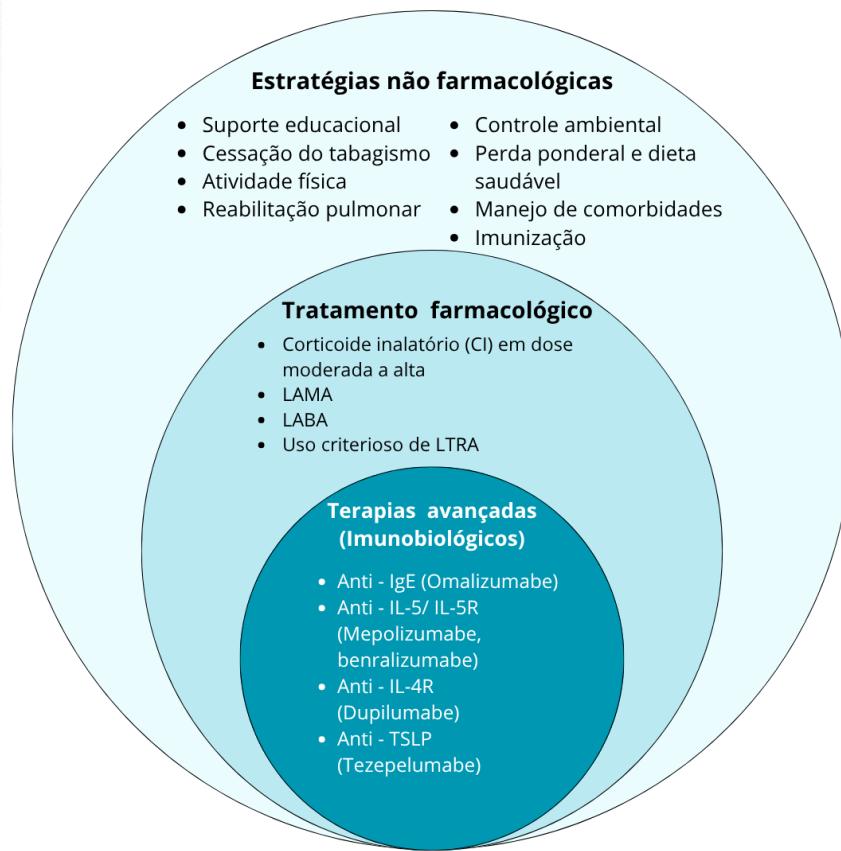
Tratamento farmacológico da asma grave

Pacientes com asma grave demandam manejo individualizado, considerando comorbidades, função pulmonar, polifarmácia e risco de efeitos adversos. Os objetivos do tratamento farmacológico da asma envolvem atingir o controle da doença, prevenção de exacerbações, preservação da função pulmonar e redução de efeitos adversos, especialmente da terapia corticosteroide.^{1,42}

O tratamento da asma grave segue um plano escalonado baseado na gravidade dos sintomas e endótipo inflamatório. Esse tratamento usualmente envolve associação de diversas classes terapêuticas incluindo CI em dose moderada a alta, LABA, antimuscarínico de ação prolongada (LAMA), imunobiológicos e, menos usualmente, antagonistas de receptores de leucotrienos (LTB) e xantinas de liberação prolongada (Figura 1). Avaliações trimestrais ou semestrais são preconizadas para aferição do controle e técnica do uso do dispositivo inalatório, educação sobre a doença, controle de fatores modificáveis, e eventuais ajustes do tratamento.



Figura 1 - Estratégias farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da asma grave



Corticosteroides

Assumindo que a asma é uma doença eminentemente inflamatória das vias aéreas inferiores, os CIs destacam-se como a pedra angular no tratamento da asma. Essa classe terapêutica é indicada na primeira linha de tratamento em dose moderada a alta, usualmente associada a LABA^{1,32}. A terapia de manutenção contínua a base de CI tem se mostrado segura, entretanto seu uso prolongado em alta dose acima de três meses deve ser evitado pelo risco potencial de efeitos adversos sistêmicos.¹

A fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e a contagem absoluta de eosinófilos no sangue periférico (Eos) são biomarcadores acessíveis da inflamação T2 e apresentam correlação moderada a boa com eosinofilia no escarro, principal preditor histológico de resposta ao CI. Valores de FeNO \geq 25 ppb em adultos e Eos \geq 150–300 cél/ μ L identificam subgrupos com maior risco de exacerbações e ganho funcional significativo após início ou incremento da dose de CI.⁴² Níveis persistentemente baixos (FeNO < 20–25 ppb e Eos < 150 cél/ μ L) sinalizam endótipo T2 baixo e baixa probabilidade de

benefício adicional com aumento do CI, orientando a busca de outros fenótipos ou terapias complementares. Cabe salientar que a FeNO sofre influência de tabagismo ativo, infecções virais recentes e dieta rica em nitratos. Eosinófilos podem ser afetados por parasitos, uso de esteroide sistêmico recente ou anti-IL-5/IL-5R¹. Assim, recomenda-se interpretar ambos em conjunto, em duas medições consecutivas, e sempre no contexto clínico individual.

Idosos podem aumentar a deposição oral de CI devido a técnica inalatória inapropriada e assim compõem uma população com risco aumentado de efeitos adversos laríngeos como monilíase oral e disfonia, bem como sistêmicos incluindo infecções respiratórias, pneumonia, redução da massa óssea, fraturas e diabetes.⁴³ O risco potencial de supressão adrenal secundária ao uso de corticosteroides inalatórios em doses elevadas também é uma preocupação relevante, especialmente após evidências recentes provenientes de análise metabolômica de supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal associado a sintomatologia clínica compatível com insuficiência adrenal, inclusive em doses de corticosteroides consideradas moderadas.⁴⁴

O uso inalatório diário em adultos, por período prolongado, de beclometasona acima de 400 mcg, budesonida acima de 800 mcg, propionato de fluticasona acima de 500 mcg, mometasona acima de 440 mcg de furoato de fluticasona em dose igual ou superior a 200 mcg, aumenta de forma significativa a incidência de efeitos colaterais sistêmicos.^{14,19} Na tabela 1 encontram-se os principais agentes e estratificação de doses dos CI para uso em adultos e adolescentes acima de 12 anos, conforme recomendações da estratégia global para manejo e prevenção da asma.¹

Tabela 1 – Equivalência clínica estimada e potência tópica dos corticosteroides inalatórios

Corticosteroide inalatório	Dose baixa*	Dose média*	Dose alta*
Beclometasona	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasona extrafina	100-200	>200-400	>400
Budesonida	200-400	>400-800	>800
Ciclesonida	80-160	>160-320	>320
Furoato de Fluticasona	100	100	200
Propionato de Fluticasona	100-250	>250-500	>500
Mometasona	200-400	200-400	>400

Adaptada da GINA 2025; * Doses em microgramas (mcg)

Os corticosteroides orais (CO) são uma alternativa terapêutica de manutenção em pacientes refratários na etapa 5, devendo ser utilizados na menor dose possível. Apesar de sua eficácia no controle da asma, o uso contínuo ou em cursos repetidos está associado a efeitos adversos graves e dose-dependentes, como perda de massa óssea com risco aumentado de fraturas, ganho de peso, síndrome metabólica, diabetes mellitus, hipertensão, insuficiência adrenal e imunossupressão.¹⁴

Broncodilatadores beta-2-agonistas de longa duração (LABAs)

Contraindicados como monoterapia na asma, a associação CI/LABA é a escolha preferencial no tratamento de manutenção nas etapas 3 a 5 segundo as recomendações vigentes.¹ Preconiza-se o uso preferencial de formoterol, LABA de rápido início de ação, associado a um CI como terapia de resgate de sintomas.

Amplamente utilizados na asma pelo seu efeito broncodilatador prolongado e ação sinérgica com CI, a eficácia e segurança desta classe terapêutica em já está bem estabelecida em estudos prospectivos.^{1,9,45} Entretanto, convém a adequada monitorização de efeitos adversos conhecidos como prolongamento do intervalo QT, tremores, taquicardia, tremores, hipoglicemia e hipocalêmia monitorização. Na vigência de polifarmácia e múltiplas comorbidades em idosos, efeitos colaterais dos LABAs parecer ser mais frequentes.⁴⁴ De forma análoga aos CIs, a resposta terapêutica aos broncodilatadores também varia em grupos populacionais em consequência da variabilidade genética e pode diminuir com o envelhecimento devido a disfunção beta-adrenérgica.^{45,46}

Na tabela 2, encontram-se os principais LABAs aprovados para o tratamento de asma no Brasil e suas respectivas doses preconizadas conforme recomendações para o manejo da asma da SBPT.¹⁹

Tabela 2 – Beta-2-agonistas de longa ação aprovados no Brasil para tratamento de asma e respectivas doses preconizadas

Beta-2-agonistas de Longa Ação (LABA)	Dose preconizada
Formoterol	6-12 mcg a cada 12 horas
Salmeterol	25-50 mcg a cada 12 horas
Vilanterol	25 mcg a cada 24 horas

Adaptada das recomendações para o manejo da asma da SBPT (PIZZICHINI, 2020)



Broncodilatadores antimuscarínicos de longa duração (LAMAs)

Nas formas mais graves, pacientes asmáticos graves que se apresentem não controlados na etapa 4 e 5 podem se beneficiar da associação terapêutica com um LAMA. O brometo de tiotrópico foi aprovado no Brasil para uso em asmáticos, por via inalatória, na dose de 5 mcg ao dia. Evidências sugerem que a associação de tiotrópico em portadores de asma proporciona melhor controle, substancial ganho funcional e reduz exacerbações.⁴⁷ Diversos estudos buscaram identificar um fenótipo ou endótipo com melhor resposta aos LAMAs, entretanto o nível sérico de eosinófilos parece não discriminativo para predizer a melhora funcional do VEF1 observado com esta classe farmacológica.⁴⁸

Esta classe terapêutica apresenta bom perfil de tolerabilidade e segurança. Entretanto, a atividade parassimpática no idoso em uso de LAMA pode ser disfuncional por aspectos fisiológicos do envelhecimento, redução do metabolismo e capacidade de excreção do fármaco.⁴⁹ Pacientes com disfunção renal grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) também exigem cautela.⁵⁰ Assim, conhecidos efeitos adversos relacionados a drogas anticolinérgicas - boca seca, redução do jato miccional e motilidade gastrointestinal – merecem monitorização adequada.

Terapia tripla na asma grave (LABA/LAMA/CI)

A terapia tripla é uma opção segura e eficaz para controle da asma grave, proporcionando melhora de sintomas e da função pulmonar em relação a CI/LABA. Segundo as recomendações de asma grave da Associação Latino-americana de Tórax (ALAT), a própria definição de asma grave poderia incorporar a necessidade do uso de LABA/LAMA/CI para controle da doença.⁵¹ As recomendações espanholas para o manejo da asma (GEMA 5.4) sugerem que o tratamento com terapia tripla inalatória deve preceder a indicação de imunobiológicos.⁵²

Em uma análise pós-hoc dos estudos TRIMARAN e TRIGGER, o subgrupo de pacientes com reversibilidade à prova broncodilatadora apresentou maior redução na taxa anual de exacerbações sob terapia tripla⁵³. O estudo TRIMARAN observou que o subgrupo de pacientes com eosinófilos séricos abaixo de 300 células/micrograma





obteve maior benefício com terapia tripla, porém este achado não foi replicado em outros estudos.

Uma revisão sistemática recente sugere que a terapia tripla em inalador único demonstrou superioridade em relação à CI/LABA na redução de exacerbações, melhora do controle da asma e função pulmonar, além de simplificar o regime terapêutico e favorecer maior adesão ao tratamento em pacientes com asma grave.^{54,55}

Antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA)

Antagonistas de receptores de leucotrieno são uma opção terapêutica na asma grave no intuito de proporcionar melhor controle e redução da dose de corticosteroide inalatório. Devido a via de administração oral e ação sistêmica, podem proporcionar maior aderência e benefício marginal em pacientes com outras manifestações atópicas como a rinite alérgica. Entretanto, a maior parte das diretrizes recentes não sugerem LTRA em suas linhas de cuidado preferenciais para o tratamento da asma grave.^{1,11,51} No Brasil, o único fármaco disponível atualmente é o montelucaste sódico por via oral com posologia recomenda em adultos de 10 mg ao dia.

Embora o montelucaste seja amplamente utilizado no manejo da asma e da rinite alérgica, preocupações relacionadas à segurança surgiram diante de relatos de efeitos adversos neuropsiquiátricos, incluindo distúrbios comportamentais e risco aumentado de ideação e comportamento suicida, especialmente em populações pediátricas e adolescentes, o que motivou alertas regulatórios por agências internacionais como a FDA.¹

Metilxantinas

O uso de metilxantinas orais, inclusive as de liberação prolongada, não é recomendado rotineiramente no tratamento de manutenção da asma grave devido à menor eficácia e maior risco de efeitos adversos em comparação a outros broncodilatadores. O conhecimento da atividade broncodilatadora das xantinas data do início do século passado e historicamente foram muito utilizadas no tratamento de broncoespasmo e doenças pulmonares obstrutivas. Apesar de serem drogas de baixo





custo e amplamente disponíveis, seu uso tornou-se restrito na atualidade devido ao estreito índice terapêutico e potencial toxicidade. A teofilina infelizmente necessita de dose elevada para proporcionar efeito broncodilatador relevante, entretanto doses mais baixas podem prover atividade anti-inflamatória.⁵⁶

O uso de xantinas merece especial cautela por ampla gama de interações medicamentosas. Preconiza-se uso de apresentações de liberação prolongada, como a teofilina e bamifilina, particularmente em casos de resistência a corticosteroides e em tabagistas.⁵⁶ Metilxantinas não são recomendadas para tratamento em asma em crianças abaixo de 12 anos ou exacerbações de asma.¹

Imunobiológicos

A terapia biológica se destaca como uma valiosa opção terapêutica em asmáticos graves na etapa 5 do tratamento. O uso de anticorpos monoclonais específicos pode modificar radicalmente a história natural da asma, ao atuar diretamente em via fisiopatogênica específica envolvida, proporcionando melhor controle e redução da dose de corticosteroide oral.⁵⁷ O tratamento personalizado da asma grave com imunobiológicos será detalhado em um fascículo a parte nesta coleção.

Tabela 3 – Imunobiológicos disponíveis no Brasil para tratamento da asma

Imunobiológico	Indicação	Via
Omalizumabe	Asma alérgica	Anti-IgE
Mepolizumabe	Asma eosinofílica	Anti-IL5
Benralizumabe	Asma eosinofílica	Anti-IL5R
Dupilumabe	Asma eosinofílica / alérgica	Anti-IL4R
Tezepelumabe	Asma grave	Anti-TSLP

Adaptada das recomendações para o manejo da asma grave da SBPT (PIZZICHINI, 2020)

Perspectivas futuras

Apesar dos avanços terapêuticos recentes, persistem lacunas críticas que limitam a plena eficácia e equidade no manejo da asma grave. A heterogeneidade nos critérios diagnósticos e classificatórios de gravidade entre diferentes diretrizes e estudos clínicos dificulta a padronização da abordagem e a comparação de desfechos, impactando a





aplicabilidade dos resultados na prática clínica. Além disso, a sub-representação sistemática de populações de países de baixa-média renda e idosos em ensaios clínicos randomizados compromete a generalização das evidências globais, ignorando a macrotendência de envelhecimento populacional e importantes determinantes sociais, genéticos e ambientais que influenciam o fenótipo da doença e a resposta ao tratamento.

O acesso desigual a terapias avançadas, especialmente aos medicamentos biológicos, constitui uma barreira estrutural nos sistemas públicos de saúde, reforçando disparidades regionais e socioeconômicas no controle da doença. A superação dessas lacunas requer não apenas inovação científica, mas também compromisso institucional com a equidade, financiamento sustentável da pesquisa clínica e políticas públicas direcionadas aos pacientes asmáticos graves.

Investigações futuras devem priorizar o desenvolvimento de biomarcadores preditivos, a avaliação de estratégias digitais de monitoramento remoto, a análise custo-efetividade de novas tecnologias e a implementação de modelos de cuidado integrado centrados no paciente.

Conclusão

A presente revisão narrativa sintetiza evidências contemporâneas que demonstram a natureza multifatorial e dinâmica da asma grave, salientando que seu manejo exige integração entre estratégias farmacológicas e não farmacológicas, moduladas pelos distintos fenótipos e endótipos da doença. A combinação de educação em saúde, cessação do tabagismo, controle ambiental, promoção de atividade física, reabilitação pulmonar, otimização do peso corporal e manejo adequado de comorbidades contribui substancialmente para o controle da asma e melhor qualidade de vida dos pacientes.

No âmbito farmacológico, o tratamento individualizado pode variar de acordo com o endótipo predominante, resposta clínica e o perfil de risco de cada indivíduo. A terapia tripla com LABA/LAMA/CI assume um papel preponderante no controle da asma grave e melhora da função pulmonar. Doses altas de CI por tempo prolongado não desaconselhadas devido ao risco de efeitos adversos sistêmicos. A inclusão de antileucotrienos ou xantinas de liberação prolongada pode oferecer ganhos marginais





em subgrupos selecionados, embora suas limitações de eficácia e segurança justifiquem emprego criterioso. Em paralelo, a incorporação de imunobiológicos anti-IgE, anti-IL-5/IL-5R, anti-IL-4R ou anti-TSLP inaugura uma era de medicina personalizada, capaz de modificar o curso da doença em pacientes com inflamação T2 persistente ou biomarcadores específicos, reduzindo a dependência de corticosteroides sistêmicos e risco futuro de exacerbações, hospitalizações e declínio funcional.

Em síntese, o controle sustentável da asma grave requer abordagem multidisciplinar, estratificada por biomarcadores e alinhada às preferências do paciente, em consonância com diretrizes internacionais atualizadas. A articulação entre políticas públicas, capacitação de profissionais e equidade de acesso a terapias inovadoras é imperativa para mitigar a carga clínica, social e econômica da doença, consolidando um paradigma de cuidado verdadeiramente personalizado e resolutivo.

Referências bibliográficas

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Updated May 2025. Available from: www.ginasthma.org
2. The Global Asthma Report 2022. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2022 Nov 1;26.
3. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. European Respiratory Journal. 2020;55(1).
4. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. Vol. 397, The Lancet. 2021.
5. Cruz ÁA, Stelmach R, Ponte E v. Asthma prevalence and severity in low-resource communities. Vol. 17, Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2017.
6. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte E v., Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. European Respiratory Journal. 2010;35(3).
7. Wenzel S. Severe asthma in adults. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;172(2):149–60. Available from: [/doi/pdf/10.1164/rccm.200409-1181PP?download=true](https://doi.org/10.1164/rccm.200409-1181PP?download=true)
8. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer E v., et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. Thorax. 2018;73(2).



9. Brum M, Henz J, Boeira M, Soares S, Friedrich F, Pitrez PM. Recent increase in asthma mortality in Brazil: A warning sign for the public health system. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2024;50(5).
10. Pinheiro DHA, de Souza JVH, Justo AFO, Carvalho-Pinto RM, de Lima FF, Carvalho CRF. Asthma in the Brazilian Unified Health Care System: an epidemiological analysis from 2008 to 2021. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2024;50(2).
11. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Neto AC, et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2021. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47(6).
12. Pitrez PM, Chong-Silva DC, Serpa FS, Souza-Machado A, Rubin AS, Cardoso A da RO, et al. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2025 [cited 2025 Jul 14]. Baseline characteristics of patients from the Brazilian Severe Asthma Registry: the REBRAG study. Available from: <https://jornaldepneumologia.com.br/details/4114/en-US>
13. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. Vol. 391, *The Lancet*. 2018.
14. 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. *European Respiratory Journal*. 2014;43(2).
15. Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, Earnest G, Blanc PD. Exposure to indoor combustion and adult asthma outcomes: Environmental tobacco smoke, gas stoves, and woodsmoke. *Thorax*. 2002;57(11).
16. Comhair SAA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA, Teague WG, et al. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS ONE*. 2011;6(5).
17. Fernandes AGO, de Souza-Machado C, Pinheiro GP, de Oliva ST, Mota RCL, de Lima VB, et al. Dual exposure to smoking and household air pollution is associated with an increased risk of severe asthma in adults in Brazil. *Clinical and Translational Allergy*. 2018;8(1).
18. Marques Mello L, Viana KP, Moraes dos Santos F, Saturnino LTM, Kormann ML, Lazaridis E, et al. Severe asthma and eligibility for biologics in a Brazilian cohort. *Journal of Asthma*. 2021;58(7).
19. Pizzichini MMM, de Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Neto AC, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020;46(1).
20. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
21. Zampogna E, Zappa M, Spanevello A, Visca D. Pulmonary Rehabilitation and Asthma. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology*. 2020.
22. Laurence R, Ancel J, Devilliers MA, Carre S, Dury S, Dormoy V, et al. Patient education needs in severe asthma, a pilot study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1).

23. Coelho ACC, Souza-Machado A, Leite M, Almeida P, Castro L, Cruz CS, et al. Use of inhaler devices and asthma control in severe asthma patients at a referral center in the city of Salvador, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011;37(6).
24. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(8).
25. Cho JH, Paik SY. Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in South Korea. *PLoS ONE*. 2016;11(3).
26. Perret JL, Bonevski B, McDonald CF, Abramson MJ. Smoking cessation strategies for patients with asthma: Improving patient outcomes. Vol. 9, *Journal of Asthma and Allergy*. 2016.
27. Valkenborghs SR, Anderson SL, Scott HA, Callister R. Exercise Training Programs Improve Cardiorespiratory and Functional Fitness in Adults With Asthma: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Vol. 42, *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2022.
28. Hansen ESH, Pitzner-Fabricius A, Toennesen LL, Rasmussen HK, Hostrup M, Hellsten Y, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: A systematic review and meta-analysis. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. 2020.
29. Kuder MM, Clark M, Cooley C, Prieto-Centurion V, Danley A, Riley I, et al. A Systematic Review of the Effect of Physical Activity on Asthma Outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(9).
30. Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, Holland AE. Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(8).
31. Feng Z, Wang J, Xie Y, Li J. Effects of exercise-based pulmonary rehabilitation on adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. Vol. 22, *Respiratory Research*. 2021.
32. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2006;32 Suppl 7.
33. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(5).
34. Özbey Ü, Balaban S, Sözener ZÇ, Uçar A, Mungan D, Mısırlıgil Z. The effects of diet-induced weight loss on asthma control and quality of life in obese adults with asthma: a randomized controlled trial. *Journal of Asthma*. 2020;57(6).
35. Huang J, Zhou X, Dong B, Tan H, Li Q, Zhang J, et al. Obesity-related asthma and its relationship with microbiota. Vol. 13, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023.

36. Chung KF. Defining phenotypes in asthma: A step towards personalized medicine. *Drugs* [Internet]. 2014 May 6 [cited 2025 Jul 3];74(7):719–28. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-014-0213-9>
37. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jul 3];22(4):651–61. Available from: [/doi/pdf/10.1111/resp.13026](https://doi.org/10.1111/resp.13026)
38. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Jie JLZ, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: Long-term observational study. *Journal of Asthma and Allergy*. 2018;11.
39. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: Cross-sectional data from the optimum patient care research database and the british thoracic difficult asthma registry. *Thorax*. 2016;71(4).
40. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemière C, Malo JL, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respiratory Medicine*. 2005;99(10).
41. Tu X, Donovan C, Kim RY, Wark PAB, Horvat JC, Hansbro PM. Asthma-COPD overlap: Current understanding and the utility of experimental models. *European Respiratory Review*. 2021;30(159).
42. Murugesan N, Saxena D, Dileep A, Adrish M, Hanania NA. Update on the Role of FeNO in Asthma Management. Vol. 13, *Diagnostics*. 2023.
43. Scichilone N, Ventura MT, Bonini M, Braido F, Bucca C, Caminati M, et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. *Clinical and Molecular Allergy* 2015 13 (1):1–14. 0016-x
44. Kachroo P, Stewart ID, Kelly RS, Stav M, Mendez K, Dahlin A, et al. Metabolomic profiling reveals extensive adrenal suppression due to inhaled corticosteroid therapy in asthma. *Nature Medicine*. 2022;28(4).
45. Figueiredo RG, Costa RS, Figueiredo CA, Cruz AA. Genetic determinants of poor response to treatment in severe asthma. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
46. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *The Lancet* [Internet]. 2010 Sep 4 [cited 2025 Jul 3];376(9743):803–13.
47. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13).
48. Muiser S, Gosens R, van den Berge M, Kerstjens HAM. Understanding the role of long-acting muscarinic antagonists in asthma treatment. Vol. 128, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2022.
49. Nanda A, Baptist AP, Divekar R, Parikh N, Seggev JS, Yusin JS, et al. Asthma in the older adult. Vol. 57, *Journal of Asthma*. 2020.
50. Cheng YC, Peng HC, Chen YF, Chen CY. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting anti-muscarinic antagonists in COPD patients with impaired



renal function. European Respiratory Journal 2018;52(suppl 62):PA726. Available from: https://publications.ersnet.org/content/erj/52/suppl_62/PA726

51. Zabert I, Stok A, Cano C, Fernández P, et al. Guía de Práctica Clínica de Asma Grave, ALAT 2024. Respirar, 2025; 17(1): 7-30 DOI: 10.55720/respirar.17.1.
52. GEMA 5.4 - Guía española para el manejo del asma [Internet]. [cited 2025 Jul 3]. Available from: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/427-gema-5-4-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma>
53. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. Respiratory Research. 2020;21(1).
54. Lee LA, Bailes Z, Barnes N et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UME/CVI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. Lancet Respir Med 2021;9(1):69–84.
55. Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, Singh D, Papi A. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. Vol. 77, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022.
56. Barnes PJ. Theophylline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;188(8):901–6.
57. Brusselle G, Koppelman GH. N Engl J Med 2022;386:157-71.

