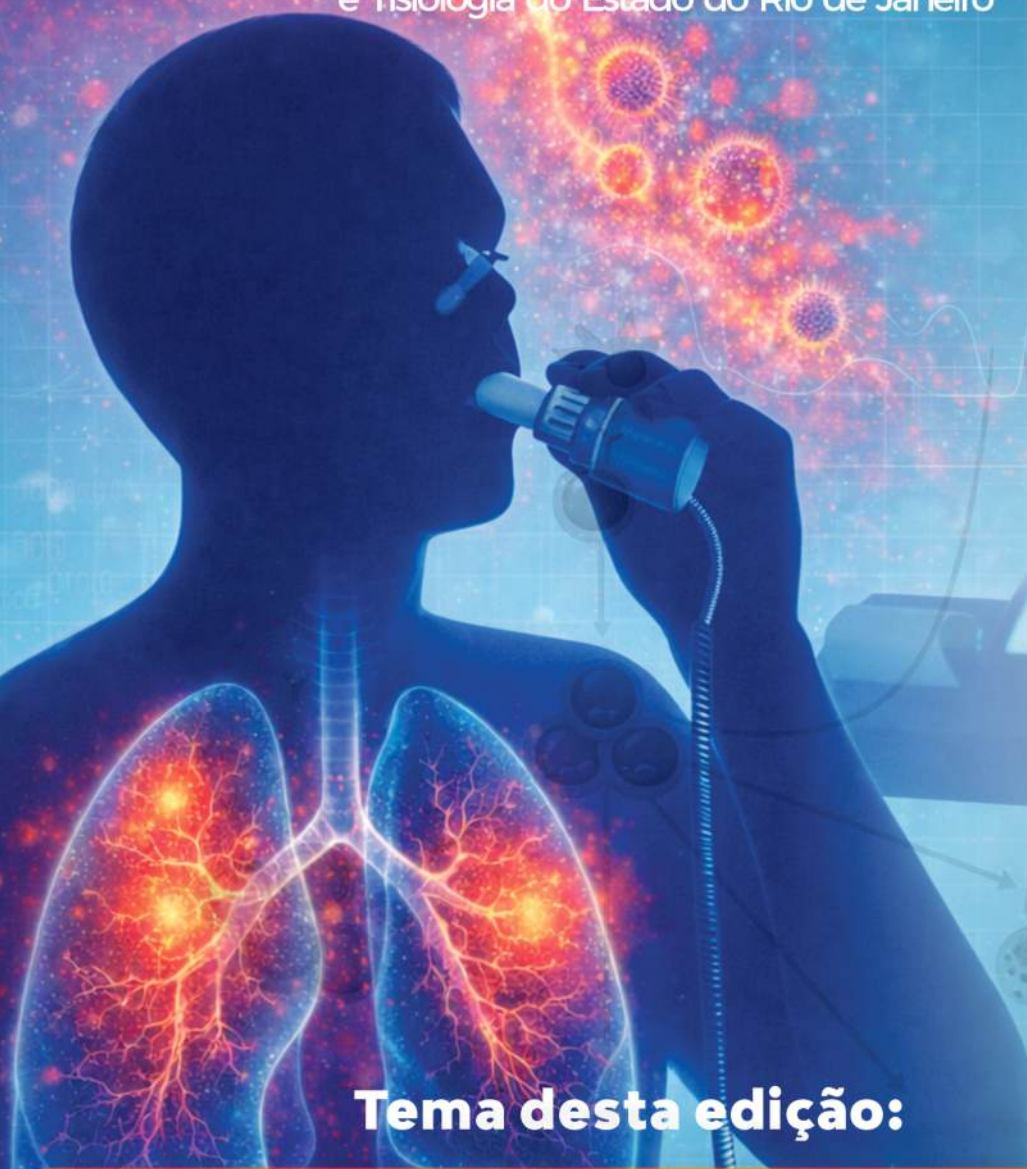




Revista
PULMÃO_{RJ}

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia
e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro



Tema desta edição:

ASMA GRAVE

PulmãoRJ - Edição 2026 - Volume 34, Número 1

ISSN: 1415-4315

SUMÁRIO

NOTA EDITORIAL	06
Prof. Carlos Henrique R Boasquevisque	
EDITORIAL	07
Thiago Bartholo	
ASMA GRAVE: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA, IMPACTO DA DOENÇA	08
Ana Maria Silva Araujo, MD	
OS BASTIDORES DA ASMA GRAVE	18
Thiago Prudente Bartholo, Rafaela Vieira Ferreira da Silva, Paulo Roberto Chauvet Coelho, Barbara Beatriz Garcia Raskovisch Bartholo	
BIOMARCADORES NA ASMA	37
Dr. Bruno Rangel Antunes da Silva	
FUNÇÃO PULMONAR E ASMA GRAVE: O QUE SABEMOS?	52
Agnaldo José Lopes	
PAPEL DOS EXAMES DE IMAGEM NA ASMA GRAVE	67
Alessandro Severo Alves de Melo, Beatriz Severo Moreira de Melo, Nathalia Severo Moreira de Melo	
COMORBIDADES QUE INFLUENCIAM NO CONTROLE OU MIMETIZAM ASMA GRAVE	82
Carlos Leonardo Pêsoa	
COMORBIDADES T2 A SEREM INVESTIGADAS EM PACIENTES COM ASMA GRAVE	94
Sérgio Duarte DORTAS Junior, Bruno Emanuel Carvalho Oliveira	
ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS E NÃO FARMACOLÓGICAS NO MANEJO DA ASMA GRAVE: UMA REVISÃO NARRATIVA	113
Ricardo G. Figueiredo, Ignacio Zabert, Larissa Rego Voss, Giovanna Oliveira Stopa, Álvaro A. Cruz	
IMUNOBIOLOGICOS NA ASMA GRAVE: PRESENTE E PERSPECTIVAS FUTURAS	134
Alexandre Pinto Cardoso, José Elabras Filho	

SUMÁRIO

**QUANDO O EOSINÓFILO ESTÁ AUMENTANDO NA ASMA GRAVE: O QUE DEVEMOS
ESTAR ATENTOS? _____ 149**

Nadja Polisseni Graça

ASTHMA REMISSION - IS IT A HOLY GRAIL? _____ 157

Dave Singh, Ana Paula Barreto, Thiago Bartholo, Bruna Provenzano

ASTHMA EXACERBATION - HOW IMPORTANT IS IT AND HOW TO TREAT IT? ____ 165

Richard EK Russel, Ana Paula Barreto, Beatriz Chaves, Thiago Bartholo, Alexandre Ciminelli

DPOC E ASMA – DEFINITIVAMENTE DUAS DOENÇAS DISTINTAS _____ 181

Claudia Henrique Costa, Bruna Provenzano, Thiago Bartholo

OBESIDADE E ASMA - UM CAPÍTULO À PARTE _____ 194

Renato Azambujo

ASMA GRAVE NA PEDIATRIA _____ 211

Ana Alice Amaral Ibiapina Parente, Michely Alexandrino Pinheiro Mascarenhas, Paula do Nascimento
Maia, Rafaela Baroni Aurílio

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas. Visa contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia e na fisiologia, no Brasil e no Mundo por meio da distribuição periódica de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2024/2025

Presidente:

Carlos Leonardo Carvalho Pessoa

Vice-Presidente:

Thiago Thomaz Mafort

Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:

Raquel Fernandes de Barros Noboa

Vice-Pres. Niterói, São Gonçalo e Lagos:

David Versalli Souza

Vice-Pres. Região Serrana:

Paulo Cesar de Oliveira

Vice-Pres. Região Norte:

Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa

Vice-Pres. Região Sul:

Júlio Cezar Dias Ferenzini da Silveira

Secretária Geral:

Bruno Rangel Antunes da Silva

Secretária de Assuntos Científicos:

Alexandre Ciminelli Malizia

Secretário de Divulgação:

Márcia de Faria Martin

Tesoureiro:

Renato de Lima Azambuja

Presidente do Conselho Deliberativo:

Mônica Flores Rick

Conselho Fiscal:

Arnaldo José Noronha Filho

Mário Roberto de Oliveira

Antônio Monteiro da Silva Chibante

Departamentos:

Cirurgia Torácica: Carlos Henrique Boasquevisque

Defesa Profissional de Honorários Médicos:

Márcia Maria Freire

Fisioterapia Respiratória: Fernando Guimarães

Pneumologia Pediátrica: Ana Alice Amaral

Ibiapina Parente

Enfermagem: Janaína Leung

Edição da Pulmão RJ: Carlos Henrique Boasquevisque

Endoscopia Respiratória: Luiz Paulo Loivos

Comissões:

Asma Brônquica: Thiago Bartholo

Câncer de Pulmão: Paula Werneck

Distúrbios Relacionados ao Sono: Fernando

Azevedo Pacheco

Doenças Intersticial Pulmonar: Cláudia Henrique da Costa

DPOC: Michelle Calleaux

Fisiopatologia Pulmonar: Nina Visconti

Hipertensão Arterial Pulmonar: Elizabeth Jauhar Bessa

Imagem: Alessandro Severo

Infecção: Gilmar Alves Zonzim

Pneumologia Ocupacional: Patrícia Canto Ribeiro

Residência Médica: Nádja Polissen Graça

Tabagismo: Alessandra Alves da Costa

Terapia Intensiva e Ventilação Mecânica:

Alessandra Thompson

Tuberculose: Jorge Eduardo Pio

SOPTERJ

Largo do Machado, 21 – 9º andar – sala 914

Catete, Rio de Janeiro - 22221-020

Tel./Fax: 21 97526-2709

Email: sopterj@sopterj.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Diagramação e arte:

Caíque Nunes

caiquenunes@gmail.com

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do estado do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada ao banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj.secretaria@gmail.com. **Circulação:** Quadrimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Figura referente ao artigo.

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Carlos Henrique Ribeiro Boasquevisque

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD

Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD

University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Carlos Alberto de Barros Franco - MD

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do

Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD

Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Denise Duprat Neves - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Domenico Capone - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD

Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Betlhem - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD

Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD

Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Jorge Luiz da Rocha - MD

Hospital Estadual Santa Maria - RJ

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD

Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD

Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD

Universidade Federal do Pará - PA

Luis Paulo Loivos - MD, MS

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Marcus Barreto Conde - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP

Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS

Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD

Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD

National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD

Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer - MD, FACP, FCCP

United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatauassú Nunes - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD

Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD

Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman - MD

Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPPath

Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD

Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

- USA

Thais Mauad - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

Nota Editorial

Caros associados,

Com grande alegria apresento-lhes o último número da Revista Pulmão RJ da gestão 2024-2025 sobre asma grave, idealizado pelo Professor Thiago Prudente Bartholo. Esse número conta com a contribuição de autores com grande experiência no tema, nacionais e internacionais. Parabéns ao Professor Bartholo e demais autores pela excelente atualização que nos oferecem.

Ao findar essa gestão, aproveito a oportunidade para fazer um pequeno balanço sobre esses 4 anos à frente da Revista Pulmão RJ.

Primeiramente, deixo meus sinceros agradecimentos à Prof. Mônica Flores Rick e ao Prof. Carlos Leonardo Carvalho Pessoa pela confiança e total liberdade para exercer a função de Editor- Chefe da Pulmão RJ.

Nesses 4 anos, objetivamos manter a regularidade da revista, nos filiamos à CrossRef e adotamos a plataforma OJS para hospedar a revista, o que nos permitiu termos o DOI designado para os nossos artigos com todas as suas vantagens. Criamos um número sobre relatos de casos, para darmos oportunidade aos autores locais publicarem seus artigos, com intuito de avançarmos para os artigos originais e abrimos espaço de publicação para os nossos residentes e alunos tutorados por seus orientadores seniores. Em todas as edições nesse período, contamos com artigos escritos por residentes de pneumologia e cirurgia torácica, bem como por alunos de medicina. Por fim, foi implementada uma mudança visual da revista e na publicação dos artigos.

Alguns dizem que o ser humano vive do “porvir”, da expectativa da melhora, mas o “porvir” é reflexo do que foi feito pelos nossos antecessores e o que fizemos no presente, com erros e acertos. Portanto, sucesso à nova diretoria.

Aproveitem a leitura.

Prof. Carlos Henrique R Boasquevisque

EDITORIAL

A palavra asma deriva do grego antigo e significa “respiração difícil ou ofegante”. O termo é utilizado desde a antiguidade por Hipócrates e se referia a qualquer condição que levasse aos sintomas de falta de ar. No decorrer da história o termo passou a se referir a doença que conhecemos hoje. Durante o século XIX os sintomas de asma começaram a ser reconhecidos e melhor descritos. Em 1849 ocorreu a invenção do primeiro nebulizador e em 1870 Ernest Leyden observou cristais no escarro de pacientes asmáticos descritos à época como cristais de Charcot Leyden e que hoje sabemos se tratar de cristais derivados de degradação de eosinófilos. O século XX foi de grande importância, pois surgiram as medicações inalatórias contendo broncodilatadores e corticóides inalatórios. Estas foram fundamentais para o melhor controle da doença e redução da mortalidade. Mas foi apenas nos anos noventa e início do século XXI que a asma foi reconhecidamente caracterizada como uma doença inflamatória. A identificação de diferentes tipos de inflamação e dos principais atores da imunidade inata e adaptativa ajudaram a identificar a partir dos biomarcadores o perfil inflamatório de cada um dos nossos pacientes e abriram espaço para o surgimento das novas terapias imunobiológicas.

Asma, por si só, já é um grande desafio, pois requer treinamento, saber lidar com baixa adesão ao uso das medicações pelos pacientes além do uso incorreto da técnica inalatória que impactam no controle da doença.

Mas quando falamos em asma grave o desafio é ainda maior. Esse perfil de paciente requer uma dedicação de todos nós profissionais de saúde com uma atenção multidisciplinar e o reconhecimento de uma série de aspectos que devem ser abordados durante o acompanhamento.

Esta edição especial da Pulmão RJ se dedica a revisitar todos esses aspectos importantes no decorrer de quinze capítulos cuidadosamente confeccionados por autores que militam em asma grave.

Aproveito para agradecer o convite feito pelo Professor Carlos Henrique Boasquevisque para participar como editor convidado dessa edição especial da Pulmão RJ. Agradeço ainda a todos os colegas que dedicaram seu precioso tempo na confecção



dos artigos. Neste momento de transição parabenizo o professor Carlos Leonardo Pessoa pela gestão que acaba de findar e desejo muita sorte ao professor Thiago Mafort - nosso recém empossado presidente da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro.

Forte abraço a todos e aproveitem a leitura!

Thiago Bartholo
Editor Convidado



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 $> 800\mu\text{g}$ 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

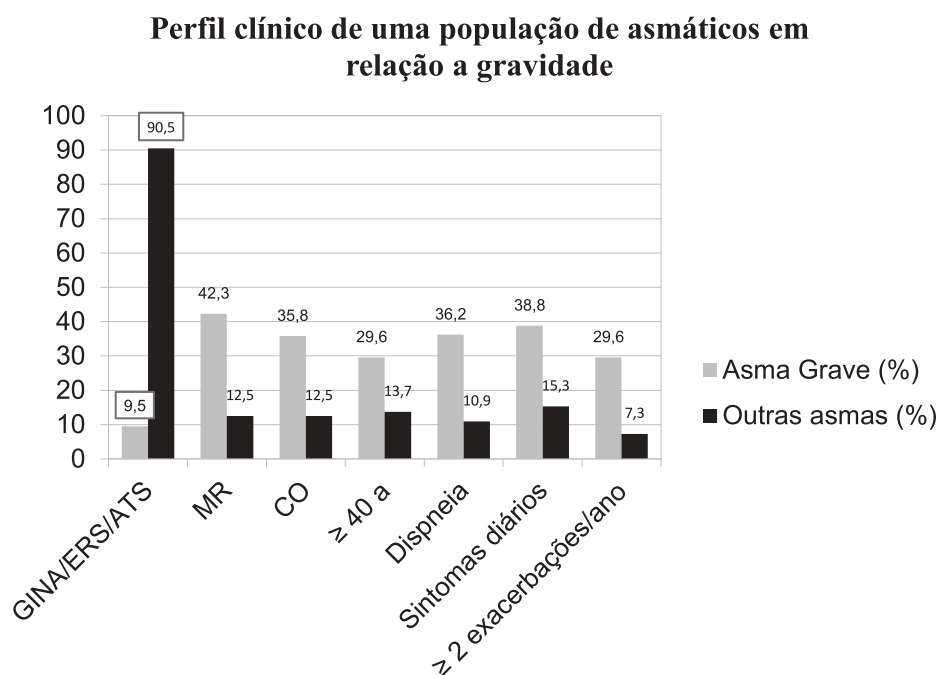
A asma afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, acometendo todas as idades, raças e etnias, embora exista uma grande variação entre diferentes países.⁵ Ela foi responsável no Brasil, por 1,3 milhão de atendimentos na atenção primária em 2021 pelo Sistema Único de Saúde (SUS),⁶ e causou 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.

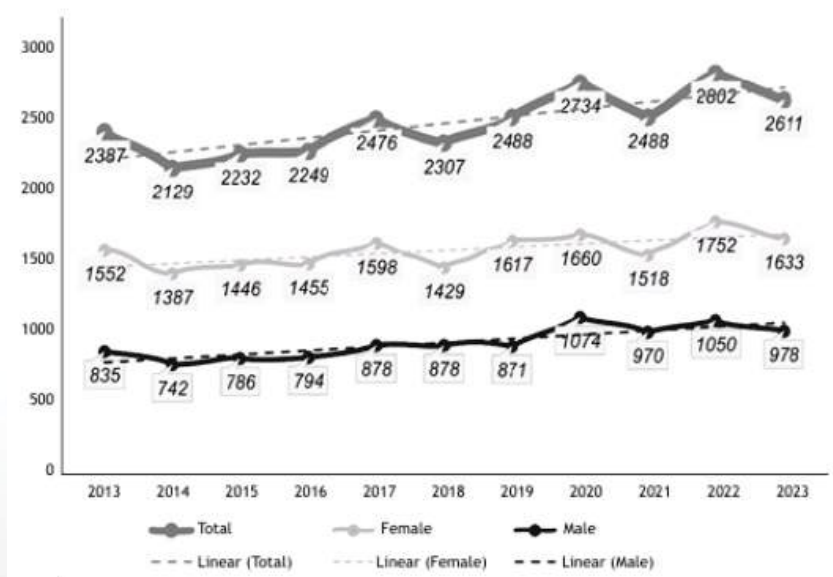
A asma de difícil controle ou grave em países de baixa e média renda pode estar relacionada com a falta de disponibilidade de medicamentos básicos^{5,8}. No Brasil, a prevalência de sintomas de asma é estimada em 23% entre adolescentes e adultos^{5,6,7}. Apesar da disponibilidade universal e gratuita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

Os bastidores da Asma Grave

Severe asthma: Behind the scenes of severe asthma



Thiago Prudente Bartholo¹

Rafaela Vieira Ferreira da Silva², Paulo Roberto Chauvet Coelho³, Barbara Beatriz Garcia Raskovisch Bartholo⁴

¹ Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela FCM – UERJ ; Coordenador da Pneumologia – Clínica Cliged

² Médica do Serviço de Pneumologia – HUPE/UERJ

³ Médico do Serviço de Pneumologia – HUPE/UERJ

⁴ Médica do Serviço de Obstetrícia – HUPE/UERJ ; Mestre em Ciências Médica pela FCM – UERJ ; Doutoranda da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia FCM – UERJ

E-mail: thiprubart@hotmail.com

Resumo

Os bastidores da asma grave, ou seja, o que está por trás em termos genéticos, epigenéticos e inflamatórios que leva nosso paciente a apresentar sintomas relacionados a asma, progressão de doença, não resposta a ferramentas medicamentosas inalatórias e ao final definirmos se tratar de asma grave.

Neste capítulo iremos revisitar conceitos de genética e epigenética e entender a importância deste conhecimento que muitas vezes é dito como específico, mas que deve ser compreendido. Além desta aventura nas bases genéticas e epigenéticas faremos uma breve revisão sobre a inflamação na asma entendendo de forma prática como classificar nosso paciente identificando os principais atores envolvidos nesta fantástica interação imunológica.

Outros dois aspectos que terão destaque são o microbioma e o plug mucoso. O primeiro influencia diretamente na resposta inflamatória da asma e tem sido cada vez mais estudado. O segundo está em evidência e cada vez mais entendemos o papel deste provável futuro biomarcador de Asma Grave.

Agora que entendemos o objetivo do artigo estamos prontos para viajar nos bastidores dessa doença tão prevalente e que infelizmente ainda é responsável por óbitos em nosso país.

Palavras chave: Genética; Epigenética; Microbioma; Inflamação T2; Plug Mucoso.

Abstract

Behind the scenes aspects of severe asthma, that is, what lies behind the genetic, epigenetic, and inflammatory factors that lead our patient to present asthma-related symptoms, disease progression, non-response to inhaled medication tools, and ultimately determine that our patients have severe asthma. In this chapter, we will revisit concepts of genetics and epigenetics and understand the importance of this knowledge, which is often described as specific but must be understood. In addition to this exploration of genetic and epigenetic bases, we will briefly review inflammation in asthma, understanding in a practical way how to classify our patient by identifying the main actors involved in this fantastic immunological interaction. Two other aspects that will be highlighted are the microbiome and the mucus plug. The first directly influences the inflammatory response of asthma and has been increasingly studied. The second is in evidence, and we increasingly understand the role of this likely

future biomarker of severe asthma. Now that we understand the purpose of the article, we are ready to delve into the behind the scenes story of this highly prevalent disease, which unfortunately is still responsible for deaths in our country.

Keywords: Genetics; Epigenetics; Microbioma; T2 inflammation; Mucus Plug.



Introdução

Este artigo visa percorrer diversos pontos importantes que juntos culminam com o aparecimento de sintomas de asma nos nossos pacientes. Com isso, dividimos em quatro pontos principais: Genética /epigenética; cascata inflamatória; microbioma e por último plug mucoso.

1) Genética e Epigenética

Vamos iniciar então por um assunto árduo que é relação entre genética/epigenética e asma. Muitas vezes, quando nos deparamos com este tema, temos a impressão de que se trata de algo pouco palpável e que não tem relação com a nossa prática clínica. Tudo se inicia a partir da predisposição genética. E quando esta entra em contato com o meio pode gerar interação e levar ao aparecimento de doença. Esta interação chamamos de epigenética. Vamos revisitar os conceitos de genética e epigenética.

Genética estuda a sequência do DNA, sequências de nucleotídeos e seus polimorfismos, mutações e hereditariedade, ou seja, o código presente no DNA. Por outro lado, os mecanismos de epigenética ligam ou desligam os genes após determinada exposição. No caso da asma exposições ambientais principalmente. Não há mudança do DNA havendo apenas alteração da expressão gênica. Existem diferentes mecanismos epigenéticos que podem levar a metilações, acetilações e outros^{1,2}.

Com relação a genética diversos são os mecanismos genéticos que levam a predisposição a asma. O principal foco dos estudos em asma é a identificação de polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs)².

Aqui vamos parar para entender. Os SNPs demonstram diferenças dos nucleotídeos presentes em um loci específico. Ou seja, a troca de um nucleotídeo pelo outro que o torna diferente daquele que chamamos de selvagem, ou seja, o mais prevalente na população. O SNP deve estar presente em mais de 1% da população. Em sendo menor que 1% chamamos de mutação. Cada SNP tem um “endereço” expresso pelo rs + um número. Dependendo do SNP encontrado este pode sugerir ser fator de risco, porém outros podem ser descritos como protetores. Temos que ter em mente que a asma muitas vezes é poligênica e relacionada a interação entre dois ou mais polimorfismos presentes



no mesmo indivíduo. Estes geralmente são associados a hereditariedade e podem estar presentes em áreas codificadas ou em áreas não codificadas do genoma determinando a sua expressão ou não. Se não expressas podem ser apenas marcadores de risco. Muitos destes polimorfismos também podem demonstrar probabilidade de maior gravidade da doença podendo no futuro serem explorados dentro da prática clínica, assim como, os que são associados a fator de risco.^{3,4}

A hereditariedade estimada da asma é de 36 a 79%. Estudo de associação genômica ampla (GWAS) identificou ao longo dos anos diversos locis e SNPs associados a asma. Outros estudos como meta análise realizada a partir dos dados do UK Biobank identificou 66 novos loci de asma juntando-se aos 212 já previamente identificados. Todos estes foram identificados em pacientes com asma na infância e asma na idade adulta.⁵

A identificação de locis específicos associados com asma e os mecanismos moleculares nos quais cada loci afeta o risco de desenvolvimento de asma ajudará a comunidade científica a entender a relação entre os genes e patogênese da asma desvendando novas interações imunológicas que podem ser utilizadas para desenvolvimento de tratamentos futuros.^{5,6}

Tentando trazer um pouco para a realidade os genes e principalmente seus polimorfismos nucleotídicos simples se associam a genes que transcrevem atores conhecidos de todos nós como as principais interleucinas T2, as alarminas como TSLP e IL-33 além de atores envolvidos na asma não T2. Não é de se admirar que cada um destes polimorfismos podem levar a alteração em pontos específicos da cascata inflamatória influenciando em toda interação que cada um destes atores desenvolvem aumentando o risco de asma. E dependendo de cada um destes atores pode-se identificar predisposição a perfis distintos de asma relacionada a alguns destes.⁶

A relação genética com a cascata inflamatória que esta hoje em voga é cada vez mais descrita. Vamos a alguns exemplos. O consórcio EVE associou susceptibilidade a asma em pacientes com SNP próximo ao gene IL33 (rs2381416) e próximo ao gene do receptor de IL-33 (IL1RL1) (rs10173081). Outras correlações como SNP (rs1837253) do TSLP demonstrou proteção contra asma T2. Esta auxiliou cientificamente para se iniciar o desenvolvimento de drogas anti-TSLP.⁷ Metanálise do GWAS identificou susceptibilidade a presença de asma T2 em SNPs próximos a IL-13 e IL-4. Esta também

foi importante para entender melhor a via inflamatória e desenvolver drogas anti-IL13. Diversos outros pontos da cascata inflamatória tem SNPs descritos como STAT6, PDEA4, IL18R1 e muitos outros.⁸

GWAS aponta que a superexpressão do oromucoid-like 3 pode estar na base da asma paucigranulocítica, inibindo a síntese de esfingolipídios e ceramidas, o que, por sua vez, leva à hiperreatividade e remodelamento das vias aéreas sem inflamação.⁹

Existe ainda uma correlação entre genética e uma das grandes perguntas da anamnese: Quando começou sua asma? Na infância ou na idade adulta? Em estudo de Pividori et al observou diferença entre locis genéticos destes dois perfis. Foram identificados 61 locis distintos associados a asma. Destes, 23 observou-se serem específicos de asma iniciada na infância, 37 presente nos dois perfis enquanto apenas 1 associado especificamente a asma de início na idade adulta. Este achado sugere uma forte influência genética na asma de início na infância.¹⁰ Estes achados foram corroborados por estudo realizado por Ferreira et al que também descreveu um menor número de locis associados a asma de início na idade adulta podendo indicar que nesta o componente genético apesar de importante divide espaço interagindo com exposições específicas e comorbidades.^{2, 11}

Este sub item do artigo não se propõe a descrever todas as correlações genéticas de risco ou proteção associadas a asma, porém a partir dos exemplos acima podemos entender que a genética junto a epigenética descrita a seguir tem total relação com o que vemos em nosso dia a dia e que elas serão a próxima fronteira em relação aos tratamentos da asma.

Com relação a epigenética os três principais mecanismos são: metilação do DNA, alterações ao nível das histonas como metilação e acetilação e, por último, a alteração do micro RNA.^{1, 12}

A metilação do DNA faz a adição de um grupo metil a um nucleotídeo de citosina no DNA. A presença de um grupo metil no DNA bloqueia partes do DNA serem acessadas impedindo a transcrição do DNA. Com isso, esta parte do DNA se torna silenciosa e não será lida e nem expressada.¹²

Alterações da histona: Vamos revisitar o conceito relacionado a histona. As histonas são proteínas nas quais o cromossoma se enovela ou desenovela. Histonas junto ao DNA é conhecido como cromatina. Quando a região final das histonas sofre alguma



modificação esta altera a cromatina. Com isso, o DNA é enovelado (torna-se invisível) ou desenovelado (torna-se visível e acessível). As principais alterações que ocorrem na região final das histonas são acetilação e metilação. A acetilação na maioria dos casos gera desenovelamento enquanto a metilação pode enovelar ou desenovelar.¹²

O terceiro mecanismo mais comum é a alteração do micro RNA. Estes são RNAs que não são codificados, mas que alteram a expressão do RNA mensageiro. Geralmente estes bloqueiam a transcrição de um RNAm específico.¹

Diferentes alterações epigenéticas são relacionadas a asma. Desligando ou ligando genes associados a asma teremos a presença ou não de asma, de maior gravidade da asma, alterações relacionadas aos principais atores da asma e outros.

A seguir algumas das diversas interações já descritas na literatura. Prunicki et al. descreveu exposição a monóxido de carbono e dióxido de nitrogênio na região do gene FoxP3 e IL-10 levam a metilação desta parte do DNA sendo fator de risco para asma na infância.¹³ Reinius et al. 2013 descreveu aumento da metilação do DNA na região do gene da NPSR1 após exposição ativa ou passiva a tabaco levando a asma grave em adultos e asma alérgica em crianças.¹⁴

O entendimento destas interações epigenéticas apresenta grande potencial para o futuro desenvolvimento de medicamentos específicos para cada perfil de interação que levará a uma terapia alvo cada vez mais assertiva.

2) Inflamação na Asma

A asma é reconhecidamente uma doença inflamatória. Esse conceito apesar de bem sedimentado é relativamente recente. Apenas no início dos anos 2000 este conceito ganhou grande força desbancando a máxima histórica de que a asma seria uma doença estritamente broncoconstrictora. Hoje sabemos que a inflamação gera broncoconstrição, remodelamento, espessamento de parede brônquica e diversas outras alterações que culminam com sintomas, redução da qualidade de vida e distúrbio ventilatório obstrutivo observado na espirometria.^{15, 16}

Não temos como iniciar falando de inflamação sem pausar e gerar dois conceitos básicos. Endótipo e fenótipo. O endótipo se refere aos mecanismos fisiopatológicos moleculares relacionadas aquele tipo inflamatório. O fenótipo é justamente a expressão que podemos observar classificando o indivíduo de forma individualizada.¹⁷





Vamos ao primeiro conceito de asma. Para entender os mecanismos inflamatórios é importante definir se estamos diante de Asma T2 ou asma não T2. Esta divisão é definida principalmente após a análise de biomarcadores que serão melhor revisados no capítulo três.¹⁷

De forma sucinta utilizamos os biomarcadores para classificar o paciente como T2 alto caso apresente apenas um dos seguintes biomarcadores: eosinofilia (>150 células· μL^{-1}) OU FeNO elevado (>20 ppb) OU eosinófilos no escarro ($>2\%$) OU Asma classicamente desencadeada por componente atópico (observado a partir da análise da IgE total e IgE aeroalérgenos ou prick test). Caso nenhum esteja presente classificamos como asma não T2.¹⁷

A partir desta primeira diferenciação ainda podemos subclassificar tanto a asma T2 quanto a não T2. A asma T2 pode ser subdividida em T2 atópica e T2 eosinofílica não atópica. A asma não T2 pode ser subdividida em asma neutrofílica e asma paucigranulocítica. A partir deste ponto vamos revisar cada uma destas destacando os principais mecanismos e principais atores de cada um.^{17,18}

Vamos iniciar pela asma menos prevalente que é a asma não T2. Minha experiência é que a grande maioria dos leitores se interessam apenas pela asma T2 e começando pela asma não T2 talvez possamos mudar um pouco esta tendência do leitor.

Asma não T2 neutrofílica

Como vimos, asma não T2 é aquela que não preenche nenhum critério para asma T2. E quando vamos definir que estamos diante de asma neutrofílica? Esta se caracteriza como Asma não T2 com presença de 60-76% de neutrófilos no escarro induzido dependendo da literatura. Percebemos com isso que é difícil na prática clínica definirmos com assertividade que estamos diante de asma neutrofílica dada a dificuldade de avaliação do escarro. Porém devemos estar atentos naqueles paciente que definimos inicialmente ser não T2 e que apresentam asma de início na idade adulta, maior resistência a corticoterapia, menor resposta broncodilatadora e uma função pulmonar reduzida. Comorbidades como obesidade, refluxo gastroesofágico e história de exposição a tabagismo devem ser exploradas na anamnese e são comumente encontradas em pacientes com asma neutrofílica.^{19,20}



Do ponto de vista da intimidade da inflamação a asma neutrofílica é caracterizada por respostas adaptativas Th1 e Th17. As células epiteliais lesadas principalmente por exposição a patógenos e poluentes aumentam os níveis de IL-8 e fator de estimulação de colônias de granulócitos. Estes aumentam a inflamação neutrofílica. Os macrófagos M1 também são importantes neste processo. Neutrófilos ativados liberam proteases de neutrófilo como a elastase e outras perpetuando ainda mais o processo inflamatório. As células Th17 ativadas também contribuem para a inflamação das vias aéreas na asma neutrofílica, produzindo altos níveis de IL-17 que atuam nas células epiteliais das vias aéreas, induzindo a secreção de IL-8 e CXCL1, além de potencializar remodelamento de via aérea e hiperresponsividade brônquica. Microbioma, que abordaremos no próximo item, a partir da ativação do inflamossoma tem intensa relação com asma neutrofílica sendo cada vez mais descrita esta associação principalmente associado a colonização por *Haemophilus* na via aérea.^{21, 22, 23, 24}

Asma não T2 paucigranulocítica

Neste subtipo de asma não T2 teremos ainda mais dificuldade de identificar o paciente na prática. O paciente tem que ser não T2 e ter menos de 60% de neutrófilos no escarro. Com isso, nos deparamos com a mesma dificuldade que encontramos na asma neutrofílica. A asma paucigranulocítica ainda é pouco entendida e o nome descreve de forma intuitiva o observado em relação a inflamação. Paucigranulocítica = pouco granulócitos, ou seja, nem eosinófilo e nem neutrófilo predominando. Hipertrofia da musculatura lisa, remodelamento brônquico e espessamento da membrana basal junto a hiperresponsividade com obstrução fixa de via aérea são características desse subtipo de asma.^{21, 23}

Os principais atores aqui são células epiteliais, células da musculatura lisa, terminações neuronais e alterações em microvasos. Junto ao TNF- α , Interferon tipo 1 e 2, IL-6, IL-8, quimiocinas, prostaglandinas e eicosanóides que geram hiperplasia tecidual, hiperreatividade da via aérea e remodelamento e culminam com a presença de asma pouco responsiva a corticoterapia.^{21, 23}

Agora vamos para o endótipo asma mais prevalente que é a asma T2 e seus subtipos.



-Asma T2 atópica:

Na asma T2 ainda podemos dizer que a asma atópica é a mais comum e se caracteriza geralmente por início da asma na infância, IgE total elevado com IgE aeroalérgenos positivos ou Prick test positivo e asma caracteristicamente desencadeada por exposição a alérgenos. Outras doenças atópicas que aparecem na marcha atópica da criança geralmente são encontradas de forma concomitante como rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar.¹⁷

O mecanismo inicial é a agressão do epitélio respiratório causada por alérgenos. Quando agredidas as células epiteliais perdem as suas junções e levam aumento da permeabilidade que culminam com a entrada de patógenos e alérgenos na submucosa. É nesse momento que as famosas alarminas são liberadas pelas células epiteliais dando literalmente o alarme de que estas estão sendo agredidas. A linfopeitina estromal tímica (TSLP), IL-33 e IL-25 são liberadas e desencadeiam um processo de exacerbação da resposta T2.²⁵

Neste ponto, as células dendríticas iniciam sua ação de fagocitose dos alérgenos estimuladas principalmente pelo TSLP. O TSLP favorece expressão de OX40L nas células dendríticas. Devemos estar atentos ao OX40L, pois possivelmente será um mecanismo presente em futuras drogas para controle da asma. O OX40L se liga ao OX40 da célula T favorecendo a diferenciação de célula T naive para célula T helper tipo 2 (Th2). A célula Th2, por sua vez, libera IL-4, IL-5 e IL-13. Chegamos então as três principais interleucinas. A IL-4 estimula a célula B a realizar um switch na produção de imunoglobulinas. As células B passam a produzir de forma mais intensa IgE, ao invés, de IgM e IgG. A IgE se liga aos mastócitos e basófilos e leva a degranulação destes liberando heparina, proteínas anafiláticas e outras. Todas estas geram mais inflamação, broncoconstricção, aumento da permeabilidade vascular e produção de muco. Tudo isso faz com que o nosso paciente atópico apresente sintomas após exposição aos alérgenos. A IL-5 também apresenta papel importante, já que tem intensa correlação com os eosinófilos aumentando sobrevida, maturação e proliferação desta célula. Porém cada vez mais descrevem-se ações da IL-5 além dos eosinófilos tendo esta uma ação ampla em diversos pontos da cascata inflamatória incluindo remodelamento brônquico, já que ativa transformação de fibroblasto em miofibroblasto. A IL-13, por sua vez, quebra barreira



epitelial, aumenta a produção de óxido nítrico ao ativar a óxido nítrico sintetase aumentando o valor do FeNO, hiperresponsividade brônquica, remodelamento brônquico, hipertrofia de musculatura lisa, carriage, junto a IL-4 e IL-5, os eosinófilos no sangue e aumenta a produção de muco. Geralmente não falamos muito dos macrófagos, mas este após polarização M2 na resposta T2 tem diversas ações como ativação de TGF-beta que induz fibrose.^{21, 26, 27}

Neste fenótipo iremos na prática identificar pacientes com início de asma na infância, IgE total elevado com IgE aerolígenos elevados ou prick test positivo geralmente com comorbidades T2 atópicas associadas. Eosinófilo baixo ou pouco elevado.¹⁷

-Asma T2 eosinofílica não atópica:

O outro subtipo de inflamação T2 na asma é a T2 eosinofílica não atópica onde o nome é bem intuitivo. Aqui o eosinófilo predomina e não há resposta a sensibilização alérgica. A célula desencadeante principal é a célula inata tipo 2 (ILC2). Marca-se aqui uma asma de início na idade adulta e que temos que pesquisar sempre a presença de rinossinusite com polipose nasal. Aqui também temos a presença das alarminas TSLP, IL-33 e IL-25, mas a agressão não é mais por alérgeno, mas sim por agentes bacterianos, virais e agentes de poluição ambiental. As alarminas ativam nossa atriz principal que é a célula inata tipo 2 (ILC2). Esta produz IL-4, mas principalmente IL-5 e IL-13. As ações destas interleucinas são as mesmas da asma T2 alérgica, porém aqui a IL-5 tem papel muito importante junto a IL-13.^{21, 26, 27}

Na prática iremos identificar estes pacientes quando houver eosinófilos elevados, ausência de componente atópico (com IgE total e IgE aeroalérgenos normais ou prick test negativo) associado a asma de início na idade adulta.¹⁷

Antes de terminarmos uma boa pergunta é... E quando temos IgE total elevada com componente alérgico presente e eosinófilos muito elevados ? Neste caso, classificaremos como asma T2 mista.¹⁷



3) Microbioma

Junto a estes mecanismos ainda existe outro fator importante que é o microbioma. De forma sucinta vamos observar como o microbioma pode influenciar na asma, porém o leitor deve estar ciente de que microbioma e asma é um mundo a parte e merece estudo específico com literatura dedicada.

Primeiro vamos revisitar dois conceitos: Microbioma e Microbiota. Microbioma é o resumo de micróbios e seus elementos genômicos no ambiente. Microbiota, por sua vez, é a comunidade de micróbios em microambiente específico.²⁸

O corpo humano possui diversos hóspedes distribuídos em diversos ecossistemas microbianos compostos por mais de dez mil espécies que influenciam na regulação do metabolismo dos nutrientes e também na homeostase imune. O desequilíbrio entre espécies benéficas e espécies patogênicas destas comunidades microbiotas é conhecido como processo de disbiose e contribuiu para o início e progressão de diversas doenças imunomediadas incluindo asma.²⁹

A asma está intimamente associada a alterações tanto no microbioma intestinal quanto no microbioma de via aérea. A disbiose nas comunidades do microbioma do eixo intestino- via aérea influenciam no desenvolvimento, gravidade e também no fenótipo da asma. Mudanças principalmente relacionadas a diversidade da microbiota junto a modificação relativa em predominância desta são gatilhos da desregulação do eixo intestino via aérea e são associadas ao aparecimento de asma. Este mecanismo ocorre dado que a presença de uma dada bactéria pode levar a ativação e/ou desregulação de uma via inflamatória que contribui para broncoconstrição e hiperresponsividade brônquica por exemplo.^{30,31}

Alterações no microbioma estão também associadas ao momento de início da asma. As relações imuno-microbianas no início da vida são importantes para o desenvolvimento do microbioma. A primeira exposição microbiana ocorre durante o parto, quando os recém-nascidos são expostos ao canal vaginal ou pele materna no caso de cesarianas, resultando na formação do microbioma inicial das vias aéreas neonatais. Além da cesariana, a alimentação com fórmula infantil e o uso de antibióticos também estão associados ao desenvolvimento diferenciado do microbioma das vias aéreas. O microbioma das vias aéreas é altamente dinâmico durante os primeiros anos de vida. Alterações no microbioma estão associadas ao início e à gravidade da asma.^{28,31,32}



Uma característica dos micróbios é a sua capacidade de ser reconhecido e apresentado pelo sistema imunológico. Fungos, bactérias e vírus respiratórios são reconhecidos por receptores inatos, incluindo receptores Toll-like (TLRs) que, quando estimulados, ativam os fatores de transcrição NFκB, com a possível indução resultante de mais de 100 genes pró-inflamatórios e de resposta do hospedeiro. Os microrganismos podem afetar a permeabilidade do epitélio, aumentando o risco de infecção, afetando a integridade epitelial por invasão das células epiteliais, levando à morte celular e descamação. Ao comprometer o epitélio, a subsequente absorção de alérgenos e o efeito da exposição ambiental a poluentes podem causar uma maior possibilidade de desenvolvimento de novas exacerbações e uma resposta imune exacerbada, aumentando o risco de uma resposta patogênica e desenvolvimento de asma. Pacientes com asma apresentam um risco aumentado de infecção bacteriana e, por meio de técnicas dependentes e independentes de cultura, observou-se um aumento na colonização por bactérias respiratórias patogênicas. Estudos de coorte mostraram que o aumento da colonização por bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* no início da vida pode estar associado ao risco de asma e ao desenvolvimento de sibilos recorrentes em crianças nascidas de mães asmáticas.^{28,33}

Veillonella abundante na via aérea está associada a sibilância em crianças, assim como, a *Prevotella* aumentada também está associada a sibilância e asma em crianças. Asma T2 com IgE elevado e eosinófilo elevado observa-se em alguns pacientes aumento de *Moraxella* dominante em microbiota de nasofaringe.^{28,34,35}

Asma não T2 neutrofílica apresentou níveis mais elevados de *Haemophilus*, além de níveis reduzidos de comensais respiratórios característicos incluindo *Gemella*, *Streptococcus* e *Rothia*. Este endótipo é classicamente associado a colonização por *Haemophilus* sendo este um ator importante. Crianças hospitalizadas com bronquiolite por Rinovírus e com perfil não T2 apresentaram microbiota predominante e rica em *Haemophilus*. A presença abundante desta bactéria está associada a aumento da regulação gênica das células Th17e também associada a aumento de CXCL8 que é uma citocina importante no recrutamento de neutrófilos. Por outro lado, bactérias comensais como a *Aggregatibacter* tem ação protetora dado que são inversamente associados a IL1β que é um dos componentes do inflamossoma.^{28,34,35,36}

A microbiota intestinal pode ser fator protetor para asma. Taxas reduzidas de *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium* parecem estar relacionados a maior chance de aparecimento de asma.³⁷

Focar no microbioma é uma necessidade no manejo na asma. Não apenas no bacterioma, mas sim também no viroma e no micoma que também influenciam no controle da asma e que vem sendo cada vez mais reconhecidos.³⁸

A avaliação do impacto das terapias vigentes no microbioma deve ser cada vez mais entendida para que no futuro possamos utilizar este dado como mais um para aplicarmos na prática e traçarmos uma conduta cada vez mais individualizada levando em consideração diversos aspectos incluindo o microbioma de cada indivíduo. O microbioma como biomarcador de um traço tratável, uso de antibióticos específicos e o uso dos próprios micróbios para reverter a disbiose são possíveis implicações futuras a serem cada vez mais estudadas.³⁵

4) Plug mucoso

O plug mucoso na asma é o acúmulo anormal de muco que obstrui o lúmen brônquico limitando ainda mais o fluxo aéreo.³⁹

O muco é composto por água e pouca quantidade de proteínas, íons, detritos celulares e lipídios. O quanto que cada um destes componentes está presente determinará a viscosidade deste. As mucinas são as principais proteínas desta composição. Quem nunca ouviu falar em MUC5A e MUC5B? Estas são as duas principais mucinas e são produzidas pelas células caliciformes. Existe uma diferença importante entre estes dois. Quando o MUC5B predomina o muco é mais fluido facilitando a função mucociliar. Diferente do que ocorre quando predomina o MUC5AC que é torna o muco menos fluido e mais espesso predispondo a formação de plug mucoso.^{39, 40, 41}

A hidratação e a eliminação do muco por meio do batimento ciliar são tão importantes quanto a produção de mucina e, juntas, são fatores-chave para manter a função mucociliar normal e a saúde geral das vias aéreas. Após a secreção, as mucinas absorvem água, um processo rigorosamente regulado por canais iônicos, como o regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) e os canais de Na⁺ epiteliais (ENaC). A interrupção desses mecanismos de transporte ou eliminação de íons,

como observado em condições como fibrose cística ou discinesia ciliar primária, resulta em muco desidratado e viscoso, propenso à estase.^{40, 42, 43, 44}

O plug mucoso é uma expressão da inflamação T2 particularmente relacionada a interleucina 1. Esta aumenta gera hiperplasia de células globosas, reduz a função e o número de células ciliares da via aérea. Além disso, aumenta a relação MUC5A/MUC5B dado que inibe a produção de MUC5B. Todas estas ações da IL-13 aumentam a produção de muco, reduzem o clearance mucociliar e aumentam a viscosidade do muco propiciando a formação do plug mucoso. IL-4 também participa do processo aumentando a produção de MUC5A^{39,45}

O eosinófilo também participa da formação do plug mucoso. Produtos da degranulação do eosinófilo, galectina 10 e os cristais de Charcot Leiden se juntam ao muco espesso e levam a um tampão ainda mais espesso. O eosinófilo ainda contribui com a formação de muco através do processo de Eetose, ou seja, liberação de material do núcleo celular com redes de DNA, histonas e granulinas para o meio extracelular. Proteínas liberadas dos grânulos de eosinófilos também contribuem para o aumento da viscosidade dos tampões mucosos.^{39,42,43}

Esses tampões organizados, enriquecidos com mucinas, detritos celulares, fibrina e mediadores inflamatórios, exacerbam a inflamação e a obstrução das vias aéreas, perpetuando um ciclo de disfunção. Além disso, os tampões de muco persistentes criam microambientes hipóxicos que exacerbam os danos à parede das vias aéreas por meio de múltiplos mecanismos.^{40, 43}

Devemos destacar também que os neutrófilos podem estar junto aos eosinófilos de plugs mucosos associados a T2. Quando da presença de neutrófilos os principais atores são as NETs (teias extracelulares de neutrófilos) junto a proteases de neutrófilos. Plugs mucosos podem aparecer em padrão inflamatório não T2 com a presença apenas de neutrófilos, porém esse é bem menos comum.⁴⁶

O plug mucoso descrito acima com eosinófilos e também neutrófilos é conhecido como granulocítico e parece estar associado a asma não fatal com inflamação persistente e crônica. Este pode permanecer presente por anos em pacientes com perfil de asma crônica.^{46,47}

Com o avanço no entendimento da fisiopatologia do plug mucoso recentemente observou-se um segundo subtipo de plug mucoso conhecido como paucigranulocítico.

Este tem poucas células inflamatórias sendo composto essencialmente por MUC5A e está associada a asma fatal. A presença de poucas células sugere um surgimento rápido destes plugs em resposta a ativação inflamatória e rápida hipersecreção de células globosas.⁴⁶

O plug mucoso deve ser cada vez mais valorizado na prática clínica. A solicitação de exame de tomografia computadorizada de tórax em pacientes com asma grave deve sempre conter no pedido a quantificação do score de muco. Este quantifica o número de segmentos onde se encontra a presença de plug mucoso na tomografia computadorizada de tórax. A presença de mais de quatro segmentos acometidos indica um score de muco elevado (maior ou igual a 4) está associado a VEF1 reduzido. Recentemente a ressonância magnética com Xe¹²⁹ foi descrita como uma ferramenta possível no futuro para visualizarmos de forma não invasiva os defeitos de ventilação causada pela presença de plug mucoso. Com isso, é bem possível que em pouco tempo reconheçamos o plug mucoso como um biomarcador de asma a ser utilizado na prática diária.^{46, 48, 49}

Clinicamente a presença de plug mucoso está associado a asma grave com obstrução persistente do fluxo aéreo e aumento de resistência de via aérea. Além disso, está associado a maior presença de sintomas de tosse e dispnéia com necessidade de uma quantidade maior de medicações para controle da asma. Aumento de 20% no do risco de exacerbação principalmente em pacientes com score de muco elevado comparado aqueles que não apresentam plug mucoso. Plug mucoso aumenta o risco de infecção persistente de via aérea principalmente relacionada a *Pseudomonas aeruginosa*.^{46, 47, 48, 50}

Um outro dado interessante é relação de plug mucoso e remodelamento brônquico dado que o epitélio associado ao plug mucoso apresenta espessamento significativamente maior quando comparada a via aérea sem plug mucoso.⁵¹

Hoje abre-se ainda a perspectiva de acompanhamento do score de muco como parâmetro de avaliação de resposta aos imunobiológicos utilizados para asma.⁵²

Referências

1. Fakhar, M.; Gul, M.; Li, W. Structural and Functional Studies on Key Epigenetic Regulators in Asthma. *Biomolecules* **2025**, *15*, 1255. <https://doi.org/10.3390/biom15091255>
2. Schoettler N, Rodríguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in Asthma and Allergic Disease Genetics – Is Bigger Always Better? *Allergy Clin Immunol*. 2019 December; *144*(6): 1495–1506. doi:10.1016/j.jaci.2019.10.023
3. Karki R; Pandya D; Elston RC; Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics *BMC Medical Genomics* 2015 *8*:37 DOI 10.1186/s12920-015-0115-z
4. Sitinjak BP, Murdaya N, Rachman TA, Zakiyah N, Barliana MI. The Potential of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) as Biomarkers and Their Association with the Increased Risk of Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *Vascular Health and Risk Management* 2023;*19* 289–301
5. Liu T, Woodruff PG, Zhou X. Advances in non-type 2 severe asthma: from molecular insights to novel treatment strategies. *Eur Respir J* 2024; *64*: 2300826 [DOI: 10.1183/13993003.00826-2023].
6. Espuela-Ortiz, A.; Martin-Gonzalez, E.; Poza-Guedes, P.; González-Pérez, R.; Herrera-Luis, E. Genomics of Treatable Traits in Asthma. *Genes* 2023, *14*, 1824. <https://doi.org/10.3390/genes14091824>
7. Torgerson, D.G.; Ampleford, E.J.; Chiu, G.Y.; Gauderman, W.J.; Gignoux, C.R.; Graves, P.E et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat. Genet.* 2011, *43*, 887–892
8. Demenais, F.; Margaritte-Jeannin, P.; Barnes, K.C.; Cookson, W.O.C.; Altmüller, J.; Ang, W et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018, *50*, 42–53
9. Chen J, Miller M, Unno H, et al. Orosomucoid-like 3 (ORMDL3) upregulates airway smooth muscle proliferation, contraction, and Ca²⁺ oscillations in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; *142*: 207–218
10. Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir Med* 2019; *7*:509–22
11. Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, Sz wajda A, Brumpton B, Granell R, et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am J Hum Genet* 2019; *104*:665–84
12. Sheikhpour M, Maleki M, Vargoorani ME, Amiri V. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation. *Clin Epigenet* (2021) *13* – 65
13. Prunicki M, Stell L, Dinakar pandian D, de Planell-Saguer M, Lucas RW, Hammond SK, et al. Exposure to NO₂, CO, and PM 2.5 is linked to regional DNA methylation differences in asthma. *Clin Epigenet.* 2018;*10*:2

14. Reinius LE, Gref A, Saaf A, Acevedo N, Joerink M, Kupczyk M, et al. DNA methylation in the Neuropeptide S Receptor 1 (NPSR1) promoter in relation to asthma and environmental factors. PLoS ONE. 2013;8(1):e53877
15. Couillard S, Pavord I, Hoyte F, Siddiqui, Martin N, Menzies-Gow A, Lommatzsch M. "Treat-to-Target": A Call for Earlier Targeted Intervention in Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2025;13:1553-8
16. Reza, M.I.; Ambhore, N.S. Inflammation in Asthma: Mechanistic Insights and the Role of Biologics in Therapeutic Frontiers. Biomedicines 2025, 13, 1342
17. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. *Global strategy for asthma management and prevention*. 2025. Disponível em: <https://ginasthma.org/>. Acesso em: 08 dezembro 2025.
18. Reza MI, Ambhore NS. Inflammation in Asthma: Mechanistic Insights and the Role of Biologics in Therapeutic Frontiers. Biomedicines 2025, 13(6), 1342
19. Iwaszko, I.; Specjalski, K.; Chelmińska, M.; Niedożytko, M. Neutrophilic Asthma—From Mechanisms to New Perspectives of Therapy. J. Clin. Med. **2025**, 14, 7137.
20. Yamasaki, A.; Okazaki, R.; Harada, T. Neutrophils and Asthma. Diagnostics 2022, 12, 1175
21. Palomares O, Benito-Villalvilla C, Maldonado A. Innate and adaptive immune responses in asthma. In: Jackson DJ, McDonald VM, Pavord ID, eds. Asthma (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2025; pp. 1–16 [<https://doi.org/10.1183/2312508X.10013224>]
22. Essilfie A, Simpson JL, Dunkley ML et al. Combined *Haemophilus influenzae* respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma *Thorax* 2012;67:588-599
23. Papaioannou, A.I.; Fouka, E.; Ntontsi, P.; Stratakis, G.; Papiris, S. Paucigranulocytic Asthma: Potential Pathogenetic Mechanisms, Clinical Features and Therapeutic Management. J. Pers. Med. 2022, 12, 850
24. Iwaszko I, Specjalski K, Chelmińska M, Niedożytko M. Neutrophilic asthma from mechanisms to new perspectives of therapy. J. Clin. Med. 2025, 14(20), 7137
25. Plewa, P.; Pokwicka, J.; Bakinowska, E.; Kielbowski, K.; Pawlik, A. The Role of Alarmins in the Pathogenesis of Asthma. Biomolecules 2025, 15, 996
26. Pelaia, C. Special Issue on Asthma and Allergic Inflammation. Vaccines 2023, 11, 531
27. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. ERJ Open Res 2022; 8: 00576-2021
28. Kim YJ, Bunyavanich S. Microbial influencers: the airway microbiome's role in asthma. J Clin Invest. 2025;135(4):e184316
29. Yang Z, Mao W, Wang J, Yin L. The gut-lung axis in asthma: microbiota-driven mechanisms and therapeutic perspectives. Front Microbiol. 2025 ;16:1680521
30. Lv J, Zhang Y, Liu S, Wang R, Zhao J. Gut-lung axis in allergic asthma: microbiota-driven immune dysregulation and therapeutic strategies. Front Pharmacol. 2025 Jul 31;16:1617546

31. Liu C, Makrinioti H, Saglani S, Bowman M, Lin LL, Camargo CA Jr, Hasegawa K, Zhu Z. Microbial dysbiosis and childhood asthma development: Integrated role of the airway and gut microbiome, environmental exposures, and host metabolic and immune response. *Front Immunol.* 2022 ;13:1028209
32. Richardson H, Alferes de Lima Headley D, Hull RC, et al. The airway microbiome in asthma. In: Jackson DJ, McDonald VM, Pavord ID, eds. *Asthma (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2025; pp. 85–101
33. Invernizzi R, Lloyd CM , Molyneaux PH. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology* 2020; 160, 171–182
34. Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 94–103.e15
35. van Beveren GJ, Said H, van Houten MA, Bogaert D. The respiratory microbiome in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 ; 152(6):1352-1367
36. Valverde-Molina J, García-Marcos L. Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma. *Nutrients.* 2023 Jan 17;15(3):486.
37. Pattaroni C, Marsland BJ, Harris NL. Early-Life Host-Microbial Interactions and Asthma Development: A Lifelong Impact? *Immunol Rev.* 2025 ;330(1):e70019.
38. Liu L, Zhao W, Zhang H, Shang Y, Huang W, Cheng Q. Relationship between pediatric asthma and respiratory microbiota, intestinal microbiota: a narrative review. *Front Microbiol.* 2025 9;16:1550783
39. Aegerter H, Lambrecht BN. The Pathology of Asthma: What Is Obstructing Our View? *Annu Rev Pathol.* 2023 ; 24;18:387-409.
40. Venegas Garrido C, Svenningsen S, Nair P. Mucus plugging in severe asthma. In: Jackson DJ, McDonald VM, Pavord ID, eds. *Asthma (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2025; pp. 48–66
41. Tanabe N, Matsumoto H, Hayashi Y, Sakamoto R, Sunadome H, Sato S, Sato A, Hirai T. Mucus Plug Density and Type 2 Inflammation in Asthma and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Ultrahigh-Resolution Computed Tomography Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025 Nov;211(11):2208-2211
42. Portacci, A.; Iorillo, I.; Maselli, L.; Amendolara, M.; Quaranta, V.N.; Dragonieri, S.; Carpagnano, G.E. The Role of Galectins in Asthma Pathophysiology: A Comprehensive Review. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024, 46, 4271–4285.
43. Shen, K., Zhang, M., Zhao, R. et al. Eosinophil extracellular traps in asthma: implications for pathogenesis and therapy. *Respir Res* 2023 24, 231
44. Tanabe N , Matsumoto H. From mucus plugging to airway dilatation in chronic airway diseases: A perspective on the contribution of the airway microbiome and inflammation. *Allergology International* 75 (2026) 32—41
45. Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W, Erle DJ. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J Clin Invest.* 2016 ; 1;126(6):2367-71.

46. Poto R, Chan R, Pelaia C , Canonica GW , Virchow JC, Varricchi G. The Role of Biologics in Reducing Mucous Plug Burden in Asthma . *Allergy*. 2025 23. doi: 10.1111/all.70197.
47. Tang M, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebler ML, Huang BK, Peters MC, Castro M, Hoffman EA, Fain SB et al. Mucus Plugs Persist in Asthma, and Changes in Mucus Plugs Associate with Changes in Airflow over Time. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):1036-1045.
48. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, Raymond WW, Lachowicz-Scroggins ME, Di Maio S, Hoffman EA et al. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Severe Asthma Research Program (SARP). Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. 2018 Mar 1;128(3):997-1009.
49. E. M. Dunican, B. M. Elicker, D. S. Gierada, et al., “Mucus Plugs in Patients With Asthma Linked to Eosinophilia and Airflow Obstruction,” *Journal of Clinical Investigation* 128, no. 3 (2018): 997–1009
50. R. Nickerson, C. S. Thornton, B. Johnston, et al., “Pseudomonas aeruginosa in Chronic Lung Disease: Untangling the Dysregulated Host Immune Response,” *Frontiers in Immunology* 15 (2024): 1405376
51. A. Hsieh, “Mucus Plugged Airways in Asthma Are Marked by Prominent Airway Remodeling” (2023), American Thoracic Society International Conference. Washington, D.C.
52. Yoshida Y, Takaku Y, Nakamoto Y, Takayanagi N, Yanagisawa T, Takizawa H, Kurashima K. Changes in airway diameter and mucus plugs in patients with asthma exacerbation. *PLoS One*. 2020 ; 27;15(2):e0229238

Biomarcadores na asma

Asthma Biomarkers

Resumo



Dr Bruno Rangel Antunes da Silva

Médico e Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

E-mail: brunocmhfa@gmail.com

O avanço no entendimento da fisiopatologia da asma permitiu a identificação de fenótipos e endotipos distintos, sendo estes últimos definidos principalmente por biomarcadores que refletem mecanismos inflamatórios específicos. A asma engloba processos inflamatórios heterogêneos que podem ser agrupados nas vias inflamatórias tipo 1 (T1) e tipo 2 (T2). A inflamação T1 caracteriza-se por resistência a corticosteroides, hiperreatividade brônquica e predomínio de citocinas como IFN- γ e TNF- α , embora ainda não haja biomarcadores validados para uso clínico rotineiro. Já a inflamação T2 envolve as citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, desencadeadas por alarminas epiteliais (IL-33, IL-25 e TSLP), sendo predominante na asma eosinofílica e alérgica, com boa resposta a corticosteroides e a terapias biológicas direcionadas.

Entre os biomarcadores T2, destacam-se a contagem sérica de eosinófilos, a fração exalada de óxido nítrico (FeNO), a IgE total e as IgEs específicas para aeroalérgenos. Os eosinófilos são essenciais para avaliação da atividade inflamatória, risco de exacerbações e decisão terapêutica, especialmente na indicação de imunobiológicos anti-IL-5 e anti-IL-5R. Valores ≥ 150 células/ μ L sugerem inflamação T2, enquanto níveis ≥ 300 células/ μ L são utilizados para definição de elegibilidade para terapias biológicas. A FeNO reflete a ativação da via IL-4/IL-13, sendo útil no diagnóstico, monitoramento de inflamação das vias aéreas e avaliação de adesão ao tratamento. Valores ≥ 20 ppb já indicam inflamação T2 segundo o GINA 2025.

A IgE é central na resposta alérgica, favorecendo a ativação de mastócitos e basófilos; sua dosagem auxilia na identificação de atopia e na indicação de terapia anti-IgE (omalizumabe). As IgEs específicas para aeroalérgenos complementam o diagnóstico de asma alérgica e associam-se a inflamação sistêmica e local, incluindo maior FeNO e eosinofilia. A integração desses biomarcadores permite estratificação precisa do endotipo inflamatório, otimização da escolha terapêutica e adoção de medicina personalizada.

Assim, os biomarcadores são ferramentas indispensáveis no manejo atualizado da asma, possibilitando uma abordagem individualizada baseada na via inflamatória predominante. Compreender o papel de cada biomarcador na cascata inflamatória da doença, bem como o papel de preditores de atividade de doença e resposta ao tratamento, é fundamental para o uso adequado de imunobiológicos e para a melhoria dos desfechos clínicos.

Palavras chave: Asma Grave; Biomarcadores; Eosinófilos; FeNO.



Abstract

Advances in the understanding of asthma pathophysiology have enabled the identification of distinct phenotypes and endotypes, the latter defined primarily by biomarkers that reflect specific inflammatory mechanisms. Asthma encompasses heterogeneous inflammatory processes that can be grouped into type 1 (T1) and type 2 (T2) inflammatory pathways. T1 inflammation is characterized by corticosteroid resistance, bronchial hyperreactivity, and predominance of cytokines such as IFN- γ and TNF- α , although no validated biomarkers are yet available for routine clinical use. In contrast, T2 inflammation involves the cytokines IL-4, IL-5, and IL-13, triggered by epithelial alarmins (IL-33, IL-25, and TSLP), and is predominant in eosinophilic and allergic asthma, typically showing good response to corticosteroids and targeted biological therapies.

Among T2 biomarkers, the most relevant are blood eosinophil counts, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), total IgE, and aeroallergen-specific IgEs. Eosinophils are essential for assessing inflammatory activity, exacerbation risk, and therapeutic decision-making, particularly when indicating anti-IL-5 and anti-IL-5R biologics. Values ≥ 150 cells/ μ L suggest T2 inflammation, whereas levels ≥ 300 cells/ μ L are used to determine eligibility for biological therapies. FeNO reflects activation of the IL-4/IL-13 pathway and is useful for diagnosis, monitoring airway inflammation, and assessing treatment adherence. Values ≥ 20 ppb already indicate T2 inflammation according to GINA 2025.

IgE plays a central role in the allergic response, promoting activation of mast cells and basophils; its measurement supports the identification of atopy and the indication of anti-IgE therapy (omalizumab). Aeroallergen-specific IgEs complement the diagnosis of allergic asthma and are associated with systemic and local inflammation, including higher FeNO and eosinophilia. Integrating these biomarkers enables accurate endotype stratification, optimization of therapeutic selection, and implementation of personalized medicine.

Thus, biomarkers are indispensable tools in the updated management of asthma, allowing an individualized approach based on the predominant inflammatory pathway. Understanding the role of each biomarker in the disease's inflammatory cascade, as well as their predictive value for disease activity and treatment response, is fundamental for the appropriate use of biologics and for improving clinical outcomes.

Keywords: Severe Asthma; Biomarkers; Eosinophils; FeNO.





Introdução

O crescente conhecimento acerca da fisiopatologia da asma e seus diversos mecanismos inflamatórios, permitiu avanços significativos na abordagem e tratamento da doença. As características clínicas e comorbidades permitem identificar o fenótipo da asma, enquanto a caracterização do seu endótipo é realizada a partir da medida dos biomarcadores envolvidos na inflamação. Este nível de refinamento na compreensão da doença permite uma abordagem mais assertiva, com o melhor entendimento do nível de controle e inflamação da doença, risco de exacerbações e declínio de função pulmonar, e servem com norteadores na elaboração das estratégias de tratamento com intuito atuar na via inflamatória predominante.¹

A partir do entendimento de que a asma não é uma entidade única, mas sim uma doença que compreende um amplo espectro de processos inflamatórios que levam a um distúrbio obstrutivo das vias aéreas, culminando com sintomas em comum, é possível compreender que diferentes biomarcadores presentes e envolvidos na inflamação podem ser identificados. A compreensão dessas vias inflamatórias a partir desta avaliação é chave para o entendimento, tratamento e prognóstico da doença. Inúmeros biomarcadores foram investigados na asma, em amostras de sangue, plasma, escarro ou lavado brônquico e ar exalado.^{1,2,3}

Quando falamos em inflamações da asma devemos separar os pacientes em dois grupos, aqueles inflamação tipo 1 (T1), ou T2 baixo, e o grupo com inflamação tipo 2 (T2), ou T2 alto. Neste capítulo diferenciaremos os grupos como inflamação tipo 1 e tipo 2.

O grupo com inflamação tipo 1 é composto por pacientes que possuem resposta imune T1, mediada principalmente por células T, marcada por altos níveis de IFN- γ e TNF- α , e está associada à resistência aos corticoides, hiperreatividade e remodelamento de vias aéreas. Nesta via, o mecanismo inflamatório mediado por células T, estimulará células Th1 e Th17, que atuarão estimulando uma resposta neutrofílica. Na inflamação tipo 1, o IFN- γ liberado pelas células Th1 é encontrado em níveis elevados e a CXCL10, quimiocina que recruta e potencializa a resposta Th1. A característica de resistência aos corticosteroides e hiperreatividade das vias aéreas do grupo com inflamação T1, torna um desafio a abordagem terapêuticas, que em muitos casos não obtém resposta adequada às



terapias tradicionais direcionadas à inflamação do tipo 2.^{4,5} Atualmente não há um biomarcador recomendado para avaliação prática clínica da inflamação tipo 1 na asma.^{1,6}

O outro grupo, é aquele que possui inflamação tipo 2. Este tipo de inflamação, envolve células Th2, células inatas tipo 2, eosinófilos, mastócitos, basófilos, células B, possui uma cascata inflamatória com vários agentes, que se entrelaçam e muitas vezes coexistem, envolvendo uma série de biomarcadores. O conjunto de pacientes com inflamação tipo T2, engloba aqueles com asma alérgica, asma eosinofílica e asma alérgica-eosinofílica. Estes pacientes podem apresentar resposta rápida e consistente ao uso de corticoide inalatório (CI), quando utilizado de maneira adequada. Neste caso, os pacientes não apresentam doença grave. Já os casos de asma grave com inflamação T2 são aqueles em que a doença se mantém não controlada, mesmo em altas doses de CI, com todo tratamento adequado – broncodilatadores, controle de comorbidades e exposições. Nestes casos, em geral há resposta ao uso de corticoide oral (CO), prática não recomendada rotineiramente, devido aos efeitos adversos de curto e longo prazo da corticoterapia prolongada. Este grupo de pacientes com doença não controlada a despeito do tratamento otimizado em termos de terapia inalatória, controle ambiental e comorbidades, são caracterizados como asma grave.^{1,7,8}

Na avaliação das vias inflamatórias tipo 2, há biomarcadores de destaque, que combinam boa correlação clínica e ampla disponibilidade na prática médica diária. Os principais são a contagem sérica de eosinófilos, a dosagem da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), imunoglobulina E sérica (IgE) e as imunoglobulinas E aeroalérgeno específicas. Esses biomarcadores possuem papel bem estabelecido e são fundamentais para o manejo adequado e assertivo dos pacientes, em especial daqueles com asma grave em que predomine a inflamação T2 alto.^{1, 2,3,7}

Para compreender a atuação dos biomarcadores é preciso compreender a cascata inflamatória da asma, que se caracteriza pela resposta das células epiteliais respiratórias, que a partir de algum estímulo agressor ao epitélio respiratório, como alérgenos, vírus ou bactéria, liberam as alarminas, citocinas inflamatórias que disparam a resposta inflamatória em cascata, são elas as interleucinas (IL)- 33, IL-25 e linfopoietina estromal tímica (TSLP). Estas substâncias desencadeiam outros eventos no sistema imune, com consequente liberação de outras citocinas inflamatórias por células inatas T2 e linfócitos Th2, com destaque para as IL-4, IL-5 e IL-13. Estas interleucinas atuarão em vias

específicas, como a IL-4 na indução de produção de IgE pelas células B e consequente ativação de mastócitos, a IL-5 no recrutamento e ativação eosinofílica e a IL-13 na hiperresponsividade das vias aéreas, produção de muco, produção de quimiocinas para mais recrutamento celular de eosinófilos e basófilos e remodelamento de vias aéreas.^{6, 7, 8, 9}

A partir da caracterização da via inflamatória predominante, identificada através de seu biomarcador chave, é possível pensar em alvos específicos para bloquear aquela via. Atualmente existem disponíveis no Brasil imunobiológicos que tem como alvo a subunidade alfa do receptor da IL-4(IL-4 α), IL-5 e o receptor da IL-5((IL-5R α), a TSLP e a IgE.

A seguir discutiremos mais detalhadamente o papel de cada biomarcador:

1) Os eosinófilos

Os eosinófilos desempenham um papel central nas vias inflamatórias da asma, em especial quando o predomínio é da inflamação do tipo 2. Eles são ativados e recrutados para as vias aéreas a partir de citocinas liberadas por células do tipo 2, com destaque para a interleucina-5 (IL-5), que promove o recrutamento, ativação, proliferação, diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos.² A presença de eosinófilos no sangue e nas vias aéreas está fortemente correlacionada com a gravidade da asma e o risco de exacerbações.^{2,10}

O critério comum para identificar asma a contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 150 células/ μ L.^[1-3] Em alguns estudos, um nível de 300 células/ μ L ou mais também é utilizado como critério para definir a eosinofilia em pacientes com asma grave. O documento GINA 2025 usa a contagem de eosinófilos acima do valor de referência para apoiar o diagnóstico de asma com inflamação T2. Naqueles pacientes em uso de CI em altas doses com contagem séria de eosinófilos $\geq 150/\mu$ L é tida como o corte para caracterização como presença de inflamação T2, enquanto a contagem $\geq 300/\mu$ L tem sido utilizada como o corte para indicação de terapia com imunobiológico.^{1,11,12,13}

Na asma eosinofílica grave, os eosinófilos liberam mediadores inflamatórios, como leucotrienos e grânulos tóxicos, que causam danos teciduais, agravam a inflamação crônica das vias aéreas, aumentam a produção de muco e levam a exacerbações da doença.²

Os eosinófilos são biomarcadores cruciais para guiar o tratamento, permitindo avaliar a inflamação tipo 2 como baixa ou alta, o que abre possibilidade de criar a estratégia de tratamento personalizada para os pacientes.

A contagem de eosinófilos no sangue é preferida em relação aos eosinófilos no escarro ou no tecido, pois é mais simples de ser aplicada na prática clínica diária, com ampla disponibilidade e baixo custo. Além disso, tem se mostrado um biomarcador farmacodinâmico e preditivo para a resposta ao tratamento. Um nível de eosinófilos no sangue de pelo menos 150 células/ μ L ou um histórico de 300 células/ μ L é utilizado para selecionar pacientes que provavelmente terão reduções significativas nas taxas de exacerbação com o tratamento.^{11,12}

É preciso ter em mente durante a avaliação, que uma única dosagem baixa de eosinófilos não descarta a caracterização como asma com inflamação tipo T2, pois estas células podem ter níveis flutuantes ao longo do tempo.^{1, 14}

A dosagem de eosinófilos no escarro também é válida e útil na identificação da inflamação T2 e na avaliação de risco e gravidade da doença. Os eosinófilos $\geq 2\%$ no escarro é indicativo de inflamação T2 e está associados também à produção de muco e plugs de secreção. Contudo, a baixa disponibilidade da avaliação de eosinófilos no escarro ainda é uma barreira para sua utilização na prática clínica rotineira.^{1,15,16}

Quando há indicação de início de imunobiológicos nos pacientes com asma eosinofílica grave, indivíduos que possuem inflamação tipo 2 alta, a IL-5 ou o receptor da IL-5, são alvos de tratamento baseado no biomarcador que explicita inflamação eosinofílica evidente. Os imunobiológicos atualmente disponíveis no Brasil que agem nessa via são o mepolizumabe e benralizumabe. Ambos se mostraram eficazes na redução das exacerbações e no uso de corticosteroides orais em pacientes com asma eosinofílica grave.^{17,18}

A literatura médica destaca a importância de integrar múltiplos biomarcadores, como eosinófilos, FeNO e IgE, para uma melhor estratificação dos pacientes e otimização da seleção de terapias biológicas. Essa abordagem permite uma personalização mais eficaz do tratamento, melhorando os desfechos no manejo da asma grave.^{18,19,20}

É importante notar que os níveis de eosinófilos podem ser altamente variáveis e influenciados pelo uso de corticosteroides sistêmicos e inalados, o que pode exigir múltiplas medições para determinar o nível basal de eosinófilos de um paciente. Portanto,

os eosinófilos são biomarcadores valiosos para guiar o tratamento da asma grave, especialmente na seleção de terapias biológicas adequadas.^{17,19,20}

2) A fração exalada de óxido nítrico (FeNO)

A FeNO, fração exalada de óxido nítrico, é um biomarcador que possui correlação com o grau de inflamação nas vias aéreas, liberados em quantidades maiores quando há mais inflamação. As indicações sabidas para diagnóstico, preditor de resposta e titulação de dose de corticoide inalado, monitoramento de controle de doença e adesão terapêutica.^{7, 8}

O NO é produzido no epitélio respiratório a partir de um processo enzimático em que a NO sintase (NOS) atua convertendo L-arginina em L-citrulina e NO, num processo dependente tanto de oxigênio quanto de NADPH. A NOS possui 3 isoformas, NOS1, NOS2 e NOS3. As NOS1 e NOS3 são formas constitutivas e a isoforma NOS2 ou iNOS é uma forma induzível. A iNOS é aquela responsável pela produção de NO em resposta às citocinas inflamatórias: interferon- γ , interferon 1- β e fator de necrose tumoral- α . A iNOS é regulada positivamente pela citocina IL-13, a partir da regulação positiva da expressão gênica e transcrição em células epiteliais para promover a iNOS. A produção de NO pela iNOS nas vias aéreas é aquela clinicamente relevante ao medir a FeNO e em relação à asma.^{21,22}

O epitélio saudável das vias aéreas habitualmente possui a enzima iNOS, mas sua expressão é significativamente regulada positivamente nas vias aéreas de pacientes asmáticos. O NO atua como uma molécula mensageira e sua atividade depende de fatores como estresse oxidativo, antioxidantes e a quantidade e atividade do iNOS.²² Ele tem papéis complexos no relaxamento do músculo liso, vasodilatação e como neurotransmissor e mediador inflamatório. Em pacientes asmáticos, a iNOS é expressa em níveis elevados no epitélio brônquico, especialmente em resposta à inflamação do tipo 2, em que há ação das citocinas IL-4 e IL-13. Essa superexpressão de iNOS leva a um aumento na produção de NO, e por conseguinte da FeNO.^{22, 23,24,25}

A aplicabilidade do uso da FeNO na prática clínica vai desde o auxílio no diagnóstico, guia na titulação do uso de corticoide inalado, avaliação de acompanhamento e adesão terapêutica, estimar o risco de exacerbações, além da avaliação de potencial uso de terapia imunobiológica. Um biomarcador cuja medição utiliza uma técnica não

invasiva e possui resultado quase imediato, tornando-o de grande valor como norteador de decisões terapêuticas.^{25,26}

Os pontos de corte da FeNO para caracterizar inflamação T2 alta variam na literatura. O documento GINA 2025 considera o valor ≥ 20 ppb como ponto de corte. Outras diretrizes consideram na população adulta um valor da FeNO < 25 ppb como normal e > 50 ppb como elevado, e o intervalo entre 25-50 ppb inclui uma situação em que o quadro clínico deve ser interpretado no momento da realização do exame e da avaliação médica.^{1,27,28,29}

Embora a FeNO seja convencionalmente usado como um marcador de inflamação eosinofílica das vias aéreas na asma, o NO também funciona como um broncodilatador endógeno. Portanto, os níveis de FeNO não aumentam apenas com a asma tipo 2, mas também com a gravidade da doença e exacerbações.^{1,28,29}

3) A imunoglobulina E (IgE)

A IgE é um importante biomarcador na asma alérgica, onde é observado frequentemente em níveis elevados. Ela desempenha um papel central na resposta alérgica, ligando-se ao receptor FcεRI em mastócitos e basófilos, o que leva à ativação dessas células e à liberação de diversos mediadores inflamatórios. Sua ação é responsável por mediar tanto a fase imediata e quanto a tardia da resposta alérgica.^{30, 31}

A produção de IgE é um processo complexo que envolve a interação de várias células e citocinas, desempenhando um papel crucial na asma alérgica. A IgE é produzida principalmente por células B, que se diferenciam em plasmócitos sob a influência de citocinas como a IL-4 e a IL-13. Essas duas importantes citocinas promovem a troca de classe de imunoglobulina nas células B, levando à produção de IgE.³²

A regulação dessa produção envolve interações celulares, incluindo a ligação entre CD40 nas células B e CD40L nas células T helper 2 (Th2). Além disso, a produção de IgE pode ser modulada por fatores ambientais, como infecções virais e poluição do ar, que podem aumentar a expressão do receptor FcεRI em mastócitos e basófilos, potencializando a sensibilidade à IgE.^{32,33}

Outro dado relevante é que a produção de IgE ocorre de forma contínua, mesmo na ausência de exposição a alérgenos, o que sugere que existem mecanismos de manutenção dos níveis de IgE que ainda não são completamente compreendidos. Outro

desafio é identificação e caracterização das células produtoras de IgE. A melhor compreensão desses mecanismos pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas propostas terapêuticas.³⁴

Na prática clínica, a dosagem dos níveis de IgE pode ajudar a identificar pacientes com asma alérgica, potenciais candidatos a terapias anti-IgE, como o omalizumabe. A IgE sérica é um biomarcador útil para identificar atopia e asma T2 em pacientes adultos. Há evidências de que níveis cumulativos de IgE específicos para aeroalérgenos podem prever a eficácia do tratamento anti-IgE em pacientes com asma alérgica grave.^{33,35,36}

O valor sérico do IgE isoladamente não é determinante para o diagnóstico de asma alérgica, que depende da história clínica e uma IgE sérica aeroalérgeno específica positiva, ou alternativamente um teste cutâneo de hipersensibilidade imediata. Contudo, para finalidade de cálculo de medicação imunobiológica anti-IgE, a dosagem sérica é determinante. É válido ressaltar ainda que os níveis de IgE não são recomendados para acompanhamento da doença ou do tratamento. Estes níveis podem sofrer interferência com a idade e outras condições que não atopia também podem aumentar a IgE.^{7,37}

Portanto, a IgE serve como um biomarcador valioso na asma, ajudando na identificação de fenótipos alérgicos, na previsão da resposta ao tratamento e na orientação de terapias biológicas específicas.^{2,33,38,39}

4) As IgEs aeroalérgeno específicas

A sensibilização a aeroalérgenos leva à produção de IgE específica, que se liga aos receptores de alta afinidade (FcεRI) em mastócitos e basófilos, que promoverão a liberação dos mediadores inflamatórios.^{40,41}

As IgEs específicas para aeroalérgenos facilitam a apresentação dos antígenos, perpetuando a inflamação alérgica mediada pelas células T. Além disso, a sensibilização a aeroalérgenos, como ácaros, pólenes e pelos de animais, em geral está associada a marcadores de inflamação local e sistêmica, como o aumento da FeNO e eosinofilia no sangue.^{40,42}

O anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumabe, atua ligando-se à porção Fc da IgE livre, impedindo sua ligação ao receptor de alta afinidade FcεRI em mastócitos e basófilos, bem como ao receptor de baixa afinidade CD23 em células B e células apresentadoras de antígenos. Ao bloquear a ligação da IgE a esses receptores, o

omalizumabe previne a ativação de mastócitos e basófilos, reduzindo assim as reações alérgicas.^{43,44}

Além disso, a ligação de omalizumabe à IgE livre resulta em uma redução dos níveis de IgE livre no soro, o que diminui a expressão do receptor FcεRI na superfície das células, potencialmente aumentando o limiar de ativação dos mastócitos.⁴⁵

Conclusão

No estado da arte da asma, os biomarcadores são indispensáveis para o adequado manejo da doença. O conhecimento da cascata inflamatória e das interleucinas que participam de seu funcionamento permite enxergar a doença sob outra perspectiva. A dosagem sérica de eosinófilos reflete a via com participação da IL-5 e a dosagem da FeNO reflete a via IL-4/IL-13, enquanto as avaliações de IgE sérica e IgEs aeroalégeno específicas têm importância no cenário de contexto clínico compatível com ativação da via alérgica, que conta com envolvimento de mastócitos e basófilos na liberação de mediadores inflamatórios. Os eosinófilos e FeNO guardam ligação direta como variáveis preditoras independentes de atividade de doença e risco de exacerbação. Além disso, são preditores de resposta a corticoide e aos imunobiológicos.^{1,38}

Identificar a inflamação T2 nestes pacientes, entendendo seu fenótipo e seu endótipo através da identificação com biomarcadores, tem aplicabilidade prática na clínica, permitindo uma abordagem mais precisa e personalizada com alvos terapêuticos individualizados, a partir da utilização dos imunobiológicos.



Referências

1. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. *Global strategy for asthma management and prevention*. 2024. Disponível em: <https://ginasthma.org/>. Acesso em: 17 maio 2025.
2. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 13;386(2):157-171. doi: 10.1056/NEJMra2032506. PMID: 35020986.
3. Ishmael L, Casale T, Cardet JC. Molecular Pathways and Potential Therapeutic Targets of Refractory Asthma. *Biology (Basel)*. 2024 Aug 1;13(8):583. doi: 10.3390/biology13080583. PMID: 39194521; PMCID: PMC11351281.
4. Gauthier M, Kale SL, Ray A. T1-T2 Interplay in the Complex Immune Landscape of Severe Asthma. *Immunol Rev*. 2025 Mar;330(1):e70011. doi: 10.1111/imr.70011. PMID: 39991821; PMCID: PMC11849004.
5. Gauthier M, Chakraborty K, Oriss TB, Raundhal M, Das S, Chen J, Huff R, Sinha A, Fajt M, Ray P, Wenzel SE, Ray A. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. *JCI Insight*. 2017 Jul 6;2(13):e94580. doi: 10.1172/jci.insight.94580. PMID: 28679952; PMCID: PMC5499373.
6. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, Cruz AA, Fernandes ALG, Araujo AMS, Blanco DC, Cordeiro Junior G, Caetano LSB, Rabahi MF, Menezes MB, Oliveira MA, Lima MA, Pitrez PM. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021 Dec 15;47(6):e20210273. doi: 10.36416/1806-3756/e20210273. PMID: 34932721; PMCID: PMC8836628.
7. Grunwell JR, Fitzpatrick AM. Asthma Phenotypes and Biomarkers. *Respir Care*. 2025 Feb 10. doi: 10.1089/respcare.12352. Epub ahead of print. PMID: 40013975.
8. Pelaia C, Heffler E, Crimi C, Maglio A, Vatrella A, Pelaia G, Canonica GW. Interleukins 4 and 13 in Asthma: Key Pathophysiologic Cytokines and Druggable Molecular Targets. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 8;13:851940. doi: 10.3389/fphar.2022.851940. PMID: 35350765; PMCID: PMC8957960.
9. Couillard S, Pavord ID, Heaney LG, Petousi N, Hinks TSC. Sub-stratification of type-2 high airway disease for therapeutic decision-making: A 'bomb' (blood eosinophils) meets 'magnet' (FeNO) framework. *Respirology*. 2022 Aug;27(8):573-577. doi: 10.1111/resp.14294. Epub 2022 May 19. PMID: 35591794; PMCID: PMC9541235.
10. Therapeutic Relevance of Eosinophilic Inflammation and Airway Viral Interactions in Severe Asthma. Rupani H, Busse WW, Howarth PH, et al. *Allergy*. 2024;79(10):2589-2604. doi:10.1111/all.16242.
11. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE, Chen R, Saito J, de Luíz Martinez G, Dymek L, Jacques L, Bird N, Schalkwijk S, Smith D, Howarth P, Pavord ID; SWIFT-1 and SWIFT-2 Investigators; SWIFT-1 Investigators; SWIFT-2 Investigators. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2024 Dec 19;391(24):2337-2349. doi: 10.1056/NEJMoa2406673. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39248309.



12. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, Pavord I. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1509-1518. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.005. PMID: 29221581.
13. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, Tonia T, Adcock IM, Bleecker ER, Brightling C, Boulet LP, Cabana M, Castro M, Chanez P, Custovic A, Djukanovic R, Frey U, Frankemölle B, Gibson P, Hamerlijnck D, Jarjour N, Konno S, Shen H, Vitary C, Bush A. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2; 55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. PMID: 31558662.
14. Bleecker ER, Meyers DA, Billheimer D, Li H, Newbold P, Kwiatek J, Hirsch I, Katial R, Li X. Clinical Implications of Longitudinal Blood Eosinophil Counts in Patients With Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Jun;11(6):1805-1813. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.020. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36868471.
15. Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. *Front Immunol.* 2018 Sep 28;9:2220. doi: 10.3389/fimmu.2018.02220. PMID: 30323811; PMCID: PMC6172316.
16. Tanaka A, Sato H, Akimoto K, Matsunaga T, Sagara H. Spontaneous sputum discriminates inflammatory phenotypes in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jan;126(1):54-60.e1. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.017. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32553777.
17. Principe S, Porsbjerg C, Bolm Ditlev S, Kjaersgaard Klein D, Golebski K, Dyhre-Petersen N, van Dijk YE, van Bragt JJMH, Dankelman LLH, Dahlen SE, Brightling CE, Vijverberg SJH, Maitland-van der Zee AH. Treating severe asthma: Targeting the IL-5 pathway. *Clin Exp Allergy.* 2021 Aug;51(8):992-1005. doi: 10.1111/cea.13885. Epub 2021 May 21. PMID: 33887082; PMCID: PMC8453879.
18. D'Aiuto V, Mormile I, Granata F, Romano A, Della Casa F, Mignogna G, de Paulis A, Rossi FW. Eosinophil-Driven vs. Eosinophil-Associated Severe Asthma: Practical Implications for Target Treatment. *Int J Mol Sci.* 2025 Feb 18;26(4):1729. doi: 10.3390/ijms26041729. PMID: 40004192; PMCID: PMC11855446.
19. Custovic A, Siddiqui S, Saglani S. Considering biomarkers in asthma disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;149(2):480-487. doi: 10.1016/j.jaci.2021.11.021. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34942235.
20. Kraft M, Brusselle G, FitzGerald JM, Pavord ID, Keith M, Fagerås M, Garcia Gil E, Hirsch I, Goldman M, Colice G. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. *Eur Respir J.* 2021 Dec 16;58(6):2100413. doi: 10.1183/13993003.00413-2021. PMID: 34112734.
21. Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022 Oct;43(5):635-645. doi: 10.1055/s-0042-1743290. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35253144.
22. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, Soghier I, Akuthota P, Brady A, Covar RA, Debley JS, Diamant Z, Fitzpatrick AM, Kaminsky DA, Kenyon NJ, Khurana S, Lipworth BJ, McCarthy K, Peters M, Que LG, Ross KR, Schneider-Futschik EK, Sorkness CA,

Hallstrand TS; American Thoracic Society Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Nov 15;204(10):e97-e109. doi: 10.1164/rccm.202109-2093ST. PMID: 34779751; PMCID: PMC8759314.

23. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. *Biomed Res Int*. 2022 May 2;2022:5753524. doi: 10.1155/2022/5753524. PMID: 35547356; PMCID: PMC9085317.

24. Roos AB, Mori M, Grönneberg R, Österlund C, Claesson HE, Wahlström J, Grunewald J, Eklund A, Erjefält JS, Lundberg JO, Nord M. Elevated exhaled nitric oxide in allergen-provoked asthma is associated with airway epithelial iNOS. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e90018. doi: 10.1371/journal.pone.0090018. PMID: 24587191; PMCID: PMC3938593.

25. Rupani H, Kent BD. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest*. 2022 Apr;161(4):906-917. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.015. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673021.

26. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26;55(3):1901633. doi: 10.1183/13993003.01633-2019. PMID: 31949116.

27. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>

28. Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, Guida G, Maniscalco M, Motta A, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/ IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):36. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.36>

29 . 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. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>

30. Wu LC. Immunoglobulin E receptor signaling and asthma. *J Biol Chem*. 2011 Sep 23;286(38):32891-7. doi: 10.1074/jbc.R110.205104. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21799019; PMCID: PMC3190874.

31. Mohan A, Lugogo NL, Hanania NA, Reddel HK, Akuthota P, O'Byrne PM, Guilbert T, Papi A, Price D, Jenkins CR, Kraft M, Bacharier LB, Boulet LP, Yawn BP, Pleasants R, Lazarus SC, Beasley R, Gauvreau G, Israel E, Schneider-Futschik EK, Yorgancioglu A, Martinez F, Moore W, Sumino K. Questions in Mild Asthma: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jun 1;207(11):e77-e96. doi: 10.1164/rccm.202304-0642ST. PMID: 37260227; PMCID: PMC10263130.

32. Yssel H, Abbal C, Pène J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998 Nov;28 Suppl 5:104-9; discussion 117-8. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5104.x. PMID: 9988455.
33. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):304-19. doi: 10.1183/13993003.01824-2014. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26677936.
34. Eckl-Dorna J, Villazala-Merino S, Champion NJ, Byazrova M, Filatov A, Kudlay D, Karsonova A, Riabova K, Khaitov M, Karaulov A, Niederberger-Leppin V, Valenta R. Tracing IgE-Producing Cells in Allergic Patients. *Cells*. 2019 Aug 28;8(9):994. doi: 10.3390/cells8090994. PMID: 31466324; PMCID: PMC6769703.
35. Naumova V, Belyukov E, Niespodziana K, Errhalt P, Valenta R, Karaulov A, Kiseleva D. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front Immunol*. 2022 Sep 21;13:941492. doi: 10.3389/fimmu.2022.941492. PMID: 36211434; PMCID: PMC9533054.
36. Woo SD, Yang EM, Jang J, Lee Y, Shin YS, Ye YM, Nam SY, Lee KW, Jang MH, Park HS. Serum-free immunoglobulin E: A useful biomarker of atopy and type 2 asthma in adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jul;127(1):109-115.e1. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.023. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33785460.
37. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101332. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101332>
38. Lavoie G, Pavord ID. Biologics in Asthma: Role of Biomarkers. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024 Nov;44(4):709-723. doi: 10.1016/j.iac.2024.08.003. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39389719.
39. Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Mar;107(3):429-40. doi: 10.1067/mai.2001.113759. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol* 2001 Apr;107(4):591. PMID: 11240941.
40. Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, Verhasselt V, Durham SR, Würtzen PA, van Neerven RJJ. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*. 2021 Dec;76(12):3627-3641. doi: 10.1111/all.14908. Epub 2021 Jun 8. PMID: 33999439; PMCID: PMC8601105.
41. Wu LC. Immunoglobulin E receptor signaling and asthma. *J Biol Chem*. 2011 Sep 23;286(38):32891-7. doi: 10.1074/jbc.R110.205104. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21799019; PMCID: PMC3190874.
42. Patelis A, Janson C, Borres MP, Nordvall L, Alving K, Malinovschi A. Aeroallergen and food IgE sensitization and local and systemic inflammation in asthma. *Allergy*. 2014 Mar;69(3):380-7. doi: 10.1111/all.12345. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24397423.
43. Davies AM, Allan EG, Keeble AH, Delgado J, Cossins BP, Mitropoulou AN, Pang MOY, Ceska T, Beavil AJ, Craggs G, Westwood M, Henry AJ, McDonnell JM, Sutton BJ. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem*. 2017 Jun 16;292(24):9975-9987. doi: 10.1074/jbc.M117.776476. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28438838; PMCID: PMC5473249.

44. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969. PMID: 28877019.
45. Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, Butterfield JH, Carter M, Fox CC, Maitland A, Pongdee T, Mustafa SS, Ravi A, Tobin MC, Vliagoftis H, Schwartz LB. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;144(4):883-896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31476322.

Função pulmonar e asma grave: o que sabemos?

Lung function and severe asthma: what do we know?



Agnaldo José Lopes

Professor Associado da Disciplina de Pneumologia e Fisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Pesquisador do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Pesquisador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

Resumo

Asma grave representa um grande fardo para os pacientes e para a sociedade. A obstrução fixa e o remodelamento de vias aéreas, juntamente com disfunção das pequenas vias aéreas (DPVA) o remodelamento das vias aéreas constituem importantes mecanismos fisiopatológicos na gênese da asma grave. Nestes pacientes, a função pulmonar não se correlaciona fortemente com os sintomas de asma. Várias técnicas têm sido usadas na avaliação funcional, incluindo o pico de fluxo expiratório, a espirometria, o teste de broncoprovocação, a pletismografia corporal e a detecção de DPVA. A oscilometria de impulso tem sido cada vez mais usada no diagnóstico de DPVA em pessoas com asma grave, pois permite uma avaliação mais abrangente da gravidade, acompanhamento e avaliação da resposta ao tratamento. Em pacientes com asma grave, aqueles com exacerbações frequentes ou com fenótipos de obesidade são caracterizados por pior função pulmonar. Na prática clínica, um aumento significativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatação, especialmente quando associado a eosinofilia sanguínea, pode ser um marcador de declínio acelerado da função pulmonar. O uso cada vez mais amplo dos agentes biológicos pode ser uma medida importante, sendo eficazes do ponto de vista da função pulmonar na redução da hiperinsuflação pulmonar estática.

Descritores: asma grave, fisiopatologia, testes de função respiratória, disfunção de pequenas vias aéreas.

Abstract

Severe asthma represents a major burden for patients and society. Fixed airway obstruction and remodeling, together with small airway dysfunction (SAD) constitute important pathophysiological mechanisms in the genesis of severe asthma. In these patients, lung function does not correlate strongly with asthma symptoms. Several techniques have been used in functional assessment, including peak expiratory flow, spirometry, bronchoprovocation testing, body plethysmography, and SAD detection. Impulse oscillometry has been increasingly used in the diagnosis of SAD in people with severe asthma, as it allows a more comprehensive assessment of severity, monitoring, and evaluation of response to treatment. In patients with severe asthma, those with frequent exacerbations or with obesity phenotypes are characterized by worse lung function. In clinical

practice, a significant increase in forced expiratory volume in the first second after bronchodilation, especially when associated with blood eosinophilia, may be a marker of accelerated decline in lung function. The increasingly widespread use of biological agents may be an important measure, being effective from the point of view of lung function in reducing static lung hyperinflation.

Keywords: severe asthma, pathophysiology, respiratory function tests, small airway dysfunction.



Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na asma grave

Asma grave continua sendo um problema mundial com compreensão incompleta de sua fisiopatologia. A heterogeneidade, a complexidade e as dificuldades na realização de estudos clínicos em asma grave são desafios para alcançar maior compreensão e melhores resultados¹. Do ponto de vista da função pulmonar, os principais mecanismos fisiopatológicos observados na asma grave são mostrados no Quadro 1.

A obstrução fixa de vias aéreas (OFVA) é um dos principais mecanismos fisiopatológicos que ocorre na asma grave. Aproximadamente 50% destes pacientes têm OFVA, que está relacionada ao aumento da complacência pulmonar e à perda do recuo elástico². A presença de OFVA é mais prevalente nos pacientes mais velhos, com maior duração da asma e menor VEF₁% pré-broncodilatador (BD), além de se associar com aumento da taxa de exacerbação e mortalidade³.

O remodelamento das vias aéreas também é outro importante mecanismo relacionado à asma grave. Esses pacientes apresentam um declínio acelerado da função pulmonar, que é uma consequência das alterações estruturais e funcionais induzidas pela inflamação persistente nas vias aéreas devido a lesões e processos de reparo do tecido circunjacente⁴. Ocorre aumento da massa tecidual e alteração da composição da parede das vias aéreas, particularmente da matriz extracelular, o que altera a mecânica da parede das vias aéreas e contribui para a hiperresponsividade brônquica (HRA) e estreitamento irreversível das vias aéreas.

A disfunção das pequenas vias aéreas (DPVA) como consequência da inflamação persistente de vias aéreas com diâmetro <2 mm é um outro achado fisiopatológico frequente que afeta negativamente o controle da asma grave. Além de consistirem >98% da área de superfície dos pulmões, as pequenas vias aéreas contribuem significativamente para a resistência de vias aéreas (Rva) na asma. Sua inflamação ou reação a irritantes leva ao estreitamento, enquanto mudanças estruturais podem alterar a elasticidade, afetando a dinâmica do fluxo aéreo⁵.



Papel da função pulmonar na avaliação da asma grave

A função pulmonar não se correlaciona fortemente com os sintomas de asma⁶. Em algumas ferramentas de controle da asma, a função pulmonar é numericamente calculada ou adicionada aos sintomas, mas isso não é recomendado porque se a ferramenta incluir vários itens de sintomas, estes podem superar diferenças clinicamente importantes na função pulmonar. Além disso, um baixo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) é forte preditor independente do risco de exacerbações, mesmo após o ajuste para a frequência dos sintomas⁷. Em um estudo longitudinal, o declínio do VEF₁ ajustado pela idade aumentou em até 15% dos indivíduos com asma grave, em comparação com cerca de 2% na população asmática em geral⁸.

A função pulmonar deve ser avaliada no diagnóstico ou início do tratamento, após 3-6 meses de tratamento contendo corticosteroides inalatórios (CIs) para avaliar o melhor VEF₁ basal do paciente e periodicamente depois disso. Na maioria dos pacientes, a função pulmonar deve ser registrada pelo menos a cada 1-2 anos, mas com maior frequência em pacientes de alto risco, incluindo aqueles com asma grave⁷. Um baixo VEF₁ em relação ao valor previsto pode trazer informações importantes (1) identifica pacientes em risco de exacerbações, independentemente do nível de sintomas, especialmente se o VEF₁ for <60% do previsto; (2) é um fator de risco para o declínio da função pulmonar, independentemente do nível de sintomas; e (3) se os sintomas são poucos, isso sugere baixa percepção da limitação ao fluxo expiratório (LFE) que pode ser devido à inflamação de vias aéreas tratada de forma inadequada⁹.

Principais testes de função pulmonar na avaliação da asma grave

Vários testes de função pulmonar podem ser usados no diagnóstico, manejo e avaliação de resposta terapêutica na asma grave (Quadro 2). Uma maneira simples de monitorar esses pacientes é por meio do **pico de fluxo expiratório (PFE)**. De acordo com o GINA⁷, se a espirometria for normal ou não estiver disponível, torna-se importante fornecer ao paciente um medidor de PFE e um diário para avaliar a variabilidade. Ainda de acordo com o GINA⁷, o monitoramento de PFE de longo prazo atualmente é recomendado apenas para pacientes com asma grave ou aqueles com percepção

prejudicada de LFE (por exemplo, poucos sintomas, apesar da baixa função pulmonar inicial)¹⁰. Na prática clínica, exibir os resultados do PFE em um gráfico padronizado pode melhorar a precisão da interpretação⁷.

A **espirometria** é o teste de função pulmonar mais usado no monitoramento da asma grave. A confirmação do diagnóstico de asma grave é importante porque em 12-50% das pessoas que se presume terem esse diagnóstico, a asma não é considerada o diagnóstico correto⁷. Portanto, deve-se realizar a espirometria antes e depois do BD, para avaliar a função pulmonar basal e buscar evidências objetivas de LFE variável. Se a resposta ao BD (RBD) for negativa, deve-se repeti-lo após suspender o uso do BD ou quando sintomático ou, ainda, aumentar ou diminuir o tratamento de controle antes de investigações adicionais, como o TBP. Nesses casos, é importante verificar a alça fluxo-volume (porções expiratória e inspiratória) para avaliar a possibilidade de obstrução de vias aéreas superiores. No médio e longo prazo, apesar da grande utilidade da espirometria, vale destacar que a variabilidade entre as visitas do VEF₁ (até 12% semana-a-semana ou até 15% ano-a-ano em indivíduos saudáveis) limita seu uso no ajuste do tratamento ou na identificação de declínio acelerado da função pulmonar. A diferença mínima clinicamente importante para melhora e piora do VEF₁, com base na percepção dos pacientes sobre a mudança, tem sido relatada como sendo de 10%¹¹.

Muitos estudos examinaram a relação entre dispneia e grau de declínio do VEF₁ após **teste de broncoprovocação** (TBP). Na verdade, o TBP antes do exercício pode modular a intensidade da dispneia. Em um estudo com pacientes asmáticos de gravidade variável, a metacolina administrada antes do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) resultou em um declínio de 36% no VEF₁ pré-exercício, um declínio de 20% no VEF₁ pós-exercício, uma ligeira diminuição na taxa de trabalho de pico do exercício e maior intensidade de dispneia¹². Sabe-se, também, que a concentração provocativa que causa uma queda de 20% no VEF₁ (PC20) pode ser usada como um marcador útil de aprisionamento aéreo¹³ (Figura 1).

Outro teste que pode ser bastante útil em pacientes com asma grave é a **pletismografia corporal**. Através dessa técnica, pode-se detectar hiperinsuflação pulmonar estática (HPE)—definida pela presença de aprisionamento aéreo ao final da expiração devido ao fechamento precoce das pequenas vias aéreas. HPE é frequentemente diagnosticada pelo aumento da razão entre o volume residual e a capacidade pulmonar

total (VR/CPT), sendo que esta razão está associada com DPVA diagnóstica por X5 na oscilometria de impulso (IOS) e, ainda, com piores desfechos¹⁴. Além do mais, indivíduos com asma e HPE apresentam com mais frequência sibilos e necessitam de medicação de resgate¹⁵.

Doença de pequenas vias aéreas na asma grave

De acordo com o estudo ATLANTIS, 91% dos pacientes com asma apresentam um fenótipo característico de DPVA, com aumento de sua prevalência na asma grave¹⁶. Isso ressalta a relevância clínica de utilizar formulações extrafinas como uma abordagem terapêutica direcionada à medicina de precisão para essa população de pacientes. De fato, a adoção de terapia tripla com formulação extrafina (beclometasona, formoterol e glicopirrônio) melhora notavelmente o controle clínico e a DPVA em pacientes com asma grave, apoiando o impacto positivo da terapia-alvo para a obtenção de um estado estável denominado “asma quieta”—que é uma meta abrangente direcionada a pacientes com asma grave e fenótipo de DPVA antes de iniciar terapia biológica¹⁷.

Assim, o gerenciamento eficaz da asma depende do controle das pequenas vias aéreas. Nesse sentido, a DPVA pode ser detectada usando vários indicadores: (1) anormalidades na espirometria, em especial no fluxo expiratório forçado entre 25-75% da capacidade vital forçada (FEF_{25-75%}); (2) alterações na pletismografia corporal (por exemplo, aumento da razão VR/CPT); (3) má distribuição da ventilação avaliada tanto pela lavagem de N₂ em respiração única ou em múltiplas respirações (aumento do *slope* de fase III e do índice de *clearance* pulmonar, respectivamente) (Figura 2); e (4) medição do NO exalado fracionado (FeNO), um biomarcador não invasivo bastante útil que reflete a inflamação das vias aéreas induzida por Th2 em todo o pulmão. No entanto, para ser um marcador útil de DPVA, a contribuição do FeNO das vias aéreas distais (NO alveolar) precisa ser distinguida com precisão daquela das vias aéreas proximais. Embora equações matemáticas tenham sido desenvolvidas para diferenciar o NO alveolar do FeNO, a precisão e a utilidade permanecem controversas⁵.

Embora haja várias ferramentas para avaliar DPVA, a técnica que mais se popularizou nos últimos anos foi a IOS, que é um método simples, eficiente e independente do esforço. Graças à sua sensibilidade elevada, a IOS serve como um

instrumento crucial para o diagnóstico, permitindo a escolha de tratamentos de asma mais direcionados e melhorando o gerenciamento geral da doença¹⁸. Na prática clínica, os principais parâmetros fornecidos pela IOS na avaliação da DPVA são os seguintes: (1) heterogeneidade da Rva entre 5-20 Hz (R4-R20); (2) reatância a 5 Hz (X5), indicando a elasticidade das vias aéreas periféricas; (3) frequência de ressonância (fr), onde a inércia das vias aéreas e a capacitância pulmonar se equalizam (Figura 3); e (4) área de reatância (AX), que reflete as propriedades elásticas da periferia dos pulmões e se correlaciona com a resistência em frequências mais baixas¹⁹. Vários estudos e revisões sistemáticas demonstraram que a DPVA está associada ao aumento da HRA, pior controle da asma, crises de asma mais graves e maior uso de corticosteroides orais^{16,18,20}. Além do mais, um estudo recente do *Severe Asthma Research Program-3* mostrou que a DPVA está associada ao declínio futuro da função pulmonar em pacientes com asma grave²¹.

Acompanhamento funcional na asma grave

A taxa média de declínio do VEF₁ em adultos saudáveis não fumantes é de 15-20 mL/ano²². Entretanto, pessoas com asma podem ter um declínio acelerado da função pulmonar e desenvolver LFE que não é totalmente reversível, e isso geralmente está associado a dispneia mais persistente. Fatores de risco independentes identificados para LFE persistente incluem exposição à fumaça de cigarro ou agentes nocivos e hipersecreção crônica de muco²³. Em pacientes com asma grave, aqueles com exacerbações frequentes ou com fenótipos de sobrepeso/obesidade são caracterizados por pior função pulmonar e pior controle da asma².

Uma RBD após uso de β -2-agonista de curta ação prevê um controle inadequado da asma, por causa de maiores níveis de inflamação nas vias aéreas, em indivíduos tratados regularmente⁷. Na asma grave, um VEF₁ >12% após BD, especialmente quando associado a eosinofilia sanguínea >300 células/ml, pode ser um marcador de declínio acelerado da função pulmonar²⁴. Essa associação entre RBD e contagens de eosinófilos sanguíneos persistentemente mais altas sugere que a inflamação eosinofílica das vias aéreas pode causar/influenciar o estreitamento excessivo das vias aéreas e, consequentemente, um maior declínio da função pulmonar²⁴. Vale destacar ainda que a amplitude da eosinofilia no escarro está associada ao VEF₁ pós-BD em pacientes com

asma grave; em contraste, a alta variabilidade em vez da amplitude na linha de base ou ao longo do tempo dos eosinófilos no escarro está associada à diminuição acelerada do VEF₁²⁵.

Impacto do uso de biológicos na asma grave

Uma vez que o GINA⁷ recomenda o uso de terapia biológica apenas para pacientes com asma grave e somente após o tratamento ter sido otimizado, torna-se fundamental uma avaliação detalhada da função pulmonar. Os biológicos direcionados às citocinas do tipo 2 fornecem grandes benefícios, incluindo a melhora do VEF₁ e na razão VEF₁/capacidade vital forçada (CVF)²⁶. Agentes biológicos são eficazes na redução da HPE (diminuição de VR e VR/CPT), mesmo após um tratamento relativamente curto (3 meses), embora essa redução apresente diferenças notáveis entre agentes específicos: benralizumab > dupilumab > omalizumab²⁷. Curiosamente, um estudo recente mostrou que a melhora da mecânica pulmonar parece ser mais significativa em X5 medida pela IOS do que na razão VR/CPT após 12 meses de tratamento¹⁴.

A discussão acerca do que pode ser atribuído como melhora na função pulmonar após a introdução de biológicos é uma questão ainda em debate, com vários estudos usando os pontos de corte de aumento no VEF₁ $\geq 10\%$ e 100 ml, além de um VEF₁ $\geq 80\%$ do previsto para definir “normalização completa”^{28,29}. Entretanto, parece haver um negligenciamento da função pulmonar na definição de asma grave e, mais ainda, os conceitos de normalização e/ou estabilização da função pulmonar devem ser considerados no acompanhamento desses pacientes. Assim, a “estabilização” deve ser definida com relação ao melhor valor obtido durante os primeiros 12 meses de terapia, em vez de ser comparada à linha de base, pois a primeira forneceria um valor mais preciso do declínio no tratamento²⁹ (Figura 4).



Conclusões

A monitoramento da função pulmonar é fundamental no manejo da asma grave, visto que ela se correlaciona fracamente com os sintomas da doença. Várias técnicas têm sido utilizadas na avaliação funcional, destacando-se a incorporação cada vez maior na prática clínica da medida da disfunção de pequenas vias aéreas, especialmente pela IOS e pela medição do óxido nítrico exalado fracionado. Com a introdução dos agentes biológicos, nota-se uma melhora importante da mecânica pulmonar, especialmente nos parâmetros da IOS e da pletismografia corporal.





Referências

1. King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: we've only just started. *Respirology* 2018; 23(3):262-71.
2. Zhu G, Mo Y, Ye L, Cai H, Zeng Y, Zhu M, et al. Clinical characteristics of obese, fixed airway obstruction, exacerbation-prone phenotype and comorbidities among severe asthma patients: a single-center study. *BMC Pulm Med* 2024; 24(1):76.
3. Huang S, Vasquez MM, Halonen M, Martinez FD, Guerra S. Asthma, airflow limitation and mortality risk in the general population. *Eur Respir J* 2015; 45(2):338-46.
4. Sposato B. Could FEV₁ decline have a role in daily clinical practice for asthma monitoring? *Curr Med Res Opin* 2013; 29:1371-81.
5. Carr TF, Altisheh R, Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J* 2017; 10(1):20.
6. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koëter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994; 49(11):1109-15.
7. GINA 2024. Main report global strategy for asthma management and prevention. Disponível em: <https://ginasthma.org/2024-report/>
8. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4):322-7.
9. Barnes PJ, Szeffler SJ, Reddel HK, Chipps BE. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(5):1180-6.
10. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, Ma D, Reddel HK. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1): 94-100.
11. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:410-8.
12. Mahler DA, Faryniarz K, Lentine T, Ward J, Olmstead EM, O'Connor GT. Measurement of breathlessness during exercise in asthmatics: predictor variables, reliability, and responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(1):39-44.
13. Sundblad BM, Malmberg P, Larsson K. Comparison of airway conductance and FEV(1) as measures of airway responsiveness to methacholine. Discrimination of small differences in bronchial responsiveness with Gaw and FEV(1). *Clin Physiol* 2001; 21(6):673-81.
14. Li YJ, Ko HK, Pan SW, Feng JY, Su KC, Li Y, et al. Airway reactance predicts static lung hyperinflation in severe asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2024; 34(2):106-17.



15. Vempilly JJ, Abejie BA, Rashidian A, Jain VV, Bhakta N. Air trapping correlates with increased frequency of albuterol use and severity of wheeze in persistent asthma. *Respir Care* 2020; 65(7):994-1000.
16. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, Van den Berge M, Fabbri LM, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: A longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(7):661-8.
17. Carpagnano GE, Portacci A, Dragonieri S, Montagnolo F, Iorillo I, Lulaj E, et al. Managing small airway disease in patients with severe asthma: transitioning from the “silent zone” to achieving “quiet asthma”. *J Clin Med* 2024; 13(8):2320.
18. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiati, P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. *Clin Mol Allergy* 2021; 19(1):7.
19. Pinto MDS, Ribeiro CO, Morisco de Sá P, Castro HA, Bártholo TP, Lopes AJ, et al. Oscillometry in asthma: respiratory modeling and analysis in occupational and work-exacerbated phenotypes. *J Asthma Allergy* 2024; 17:983-1000.
20. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *Eur Respir J* 2015; 45(6):1534-8.
21. Krings JG, Goss CW, Lew D, Samant M, McGregor MC, Boomer J, et al. Quantitative CT metrics are associated with longitudinal lung function decline and future asthma exacerbations: results from SARP-3. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(3):752-62.
22. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Sonia Buist A, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(1):3-10.
23. O’Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(1):19-24.
24. Sposato B, Scalese M, Ricci A, Rogliani P, Paggiaro P, Omalizumab Italian Study Group. Persistence of both reversible airway obstruction and higher blood eosinophils may predict lung function decline in severe asthma. *Clin Respir J* 2021; 15(2):237-43.
25. Newby C, Agbetile J, Hargadon B, Monteiro W, Green R, Pavord I, et al. Lung function decline and variable airway inflammatory pattern: longitudinal analysis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(2):287-94.
26. Shackelford A, Heaney LG, Redmond C, McDowell PJ, Busby J. Clinical remission attainment, definitions, and correlates among patients with severe asthma treated with biologics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2025; 13(1):23-34.
27. Maniscalco M, Candia C, Calabrese C, D’Amato M, Matera MG, Molino A, et al. Impact of biologics on lung hyperinflation in patients with severe asthma. *Respir Med* 2024; 225:107578.

28. Laorden D, Domínguez-Ortega J, Romero D, Villamañán E, Mariscal-Aguilar P, Granda P, et al. Efficacy assessment of biological treatments in severe asthma. *J Clin Med* 2025; 14(2):321.
29. Nolasco S, Campisi R, Crimi N, Crimi C. Are we overlooking the lung function in the definition of severe asthma remission? *Pulmonology* 2024; 30(4):324-6.

Quadros:

Quadro 1 - Principais mecanismos fisiopatológicos que envolvem a função pulmonar na asma grave

- Maior heterogeneidade de ventilação e fechamento das vias aéreas, o que envolve vias aéreas pequenas e grandes.
- Parênquima pulmonar anormal pode piorar a hiperresponsividade brônquica e explicar parcialmente a obstrução fixa e irreversível das vias aéreas.
- Existem interações mecânicas complexas entre as pequenas e grandes vias aéreas, que por sua vez interagem com a inflamação das vias aéreas que pode ser importante para explicar os sintomas e a hiperresponsividade brônquica na asma grave.
- Há remodelamento das vias aéreas que explica em parte o declínio acelerado da função pulmonar.
- Disfunção das pequenas vias aéreas como consequência da inflamação persistente pode alterar a elasticidade e reduzir significativamente o fluxo aéreo.
- Provavelmente há fortes influências no início da vida, com o envelhecimento e com comorbidades como obesidade.

Quadro 2 - Testes de função pulmonar que podem ser usados na avaliação de pacientes com asma grave

- Medida do pico de fluxo expiratório
- Espirometria
- Teste de broncoprovocação
- Pletismografia corporal
- Oscilometria de impulso
- Lavagem de N₂ em respiração única
- Lavagem de N₂ em múltiplas respirações
- Medição do óxido nítrico exalado fracionado (FeNO)

Figuras

Figura 1 - Exemplificação de um teste de broncoprovocação em paciente com asma grave após uso de histamina. Nota-se uma queda >20% no volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁, PC20) que pode ser usada como um marcador de aprisionamento aéreo nesses pacientes.



Figura 2 - Teste de lavagem de N₂ em respiração única. O gráfico mostra a concentração crescente de N₂ na expiração após uma única respiração de capacidade vital de 100% de O₂. Quando o O₂ puro é administrado ao paciente por inalação, a quantidade de N₂ eliminada varia com o volume pulmonar. O volume exalado inicial é rico em O₂ e pobre em N₂ (*fase I*). À medida que as vias aéreas se esvaziam, o N₂ aumenta rapidamente (*fase II*), seguido pelo esvaziamento das vias aéreas no ápice e na base do pulmão (*fase III*). A quantidade de N₂ expirada aumenta muito lentamente. Em volumes pulmonares baixos, à medida que as pequenas vias aéreas se fecham na base do pulmão, uma quantidade maior de ar rico em N₂ é eliminada do ápice (*fase IV*). Abreviaturas: CF, capacidade de fechamento; VF, volume de fechamento; VR, volume residual; CPT, capacidade pulmonar total.

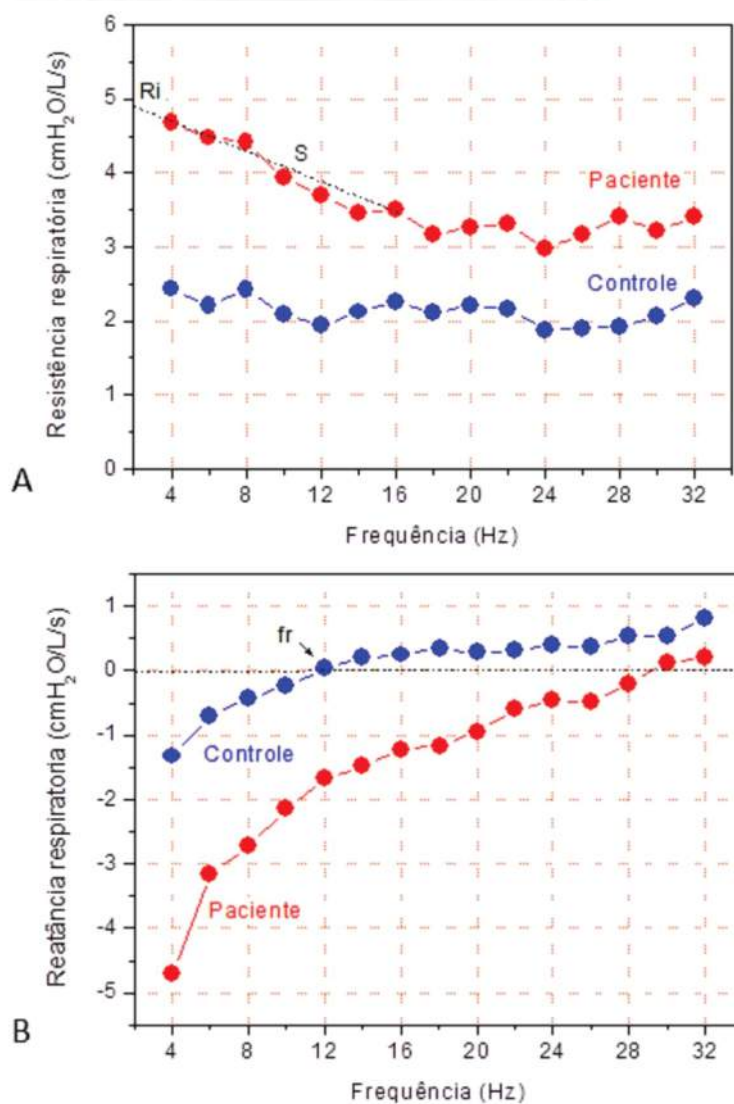


Figura 3 - Formato usual de apresentação dos resultados obtidos utilizando oscilações forçadas. Curva de resistência respiratória (A), onde Ri descreve a resistência no intercepto e S a inclinação da curva de resistência entre 4 e 16 Hz. Curva de reatância respiratória (B), onde fr descreve a frequência de ressonância. Notar as diferenças entre paciente (asma grave) e controle.

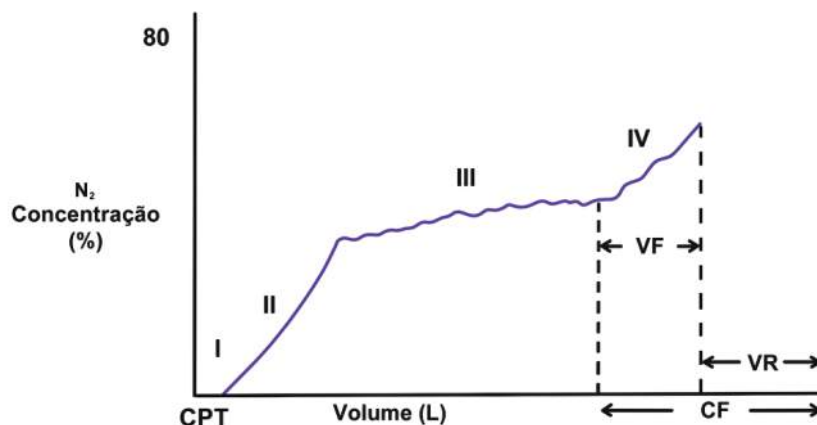
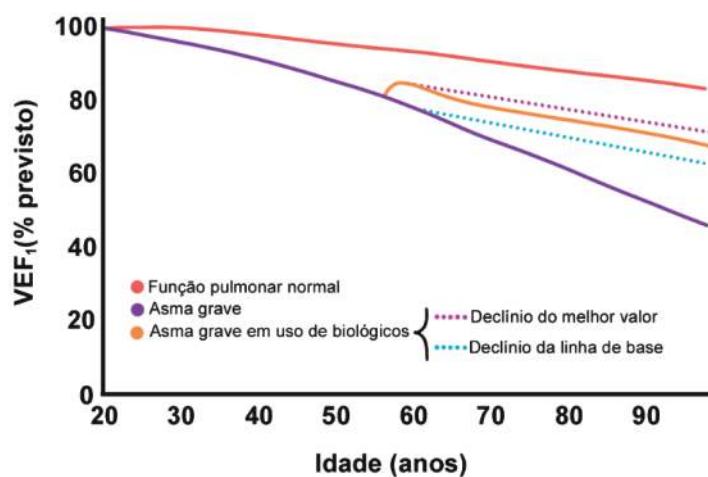


Figura 4 - Avaliação proposta do declínio da função pulmonar com base em parâmetros aplicados de estudos publicados sobre asma grave. Adaptado de: Nolasco S, et al., Are we overlooking the lung function in the definition of severe asthma remission? Pulmonology 2024; 30(4):324-6.



Papel dos exames de imagem na asma grave

The Role of Imaging Tests in Severe Asthma

Resumo

Os exames radiológicos representam ferramenta útil na avaliação da asma, suas comorbidades, gravidade e complicações potenciais, assim como cooperam no estabelecimento dos diagnósticos diferenciais. Achados de imagem nas radiografias de tórax e em especial na tomografia computadorizada podem ser detectados na asma e em outras condições que podem coexistir, complicar ou representar diagnósticos diferenciais do ponto de vista clínico ou por imagem, como a rinossinusite crônica, colapso dinâmico excessivo das vias aéreas, traqueobroncomalácia, aspergilose broncopulmonar alérgica, granulomatose eosinofílica com poliangeíte e pneumonia eosinofílica. Os padrões de imagem da asma permitem inferir sua gravidade e extensão e detectar suas complicações, possibilitando também monitorar a resposta à terapia. Já os padrões tomográficos das demais condições asmáticas tornam cabível fazer diagnóstico correto e fornecer o manejo e tratamento adequados. Além disso, as modalidades de imagem radiológica podem ser usadas para monitorar a resposta à terapia.

Palavras chave: Asma, tomografia computadorizada, Radiologia

Abstract

Radiological examinations are a useful tool in the evaluation of asthma, its comorbidities, severity and potential complications, as well as in the establishment of differential diagnoses. Imaging findings on chest radiographs and especially on computed tomography can be detected in asthma and other conditions that may coexist, complicate or represent differential diagnoses from a clinical or imaging point of view, such as chronic rhinosinusitis, excessive dynamic collapse of the airways, tracheobronchomalacia, allergic bronchopulmonary aspergillosis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic pneumonia. The imaging patterns of asthma allow inferring its severity and extent and detecting its complications, also enabling monitoring the response to therapy. The tomographic patterns of other asthmatic conditions make it possible to make a correct diagnosis and provide appropriate management and treatment. In addition, radiological imaging modalities can be used to monitor the response to therapy.

Keywords: Asthma, Computed tomography, Radiology.



Alessandro Severo Alves de Melo¹

Beatriz Severo Moreira de Melo²; Nathalia Severo Moreira de Melo³

1 Professor Associado do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). Membro titular do Colégio Brasileiro de Radiologia.

2 Graduanda de Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis.]

3 Graduanda de Medicina da Faculdade de Medicina da IDOMED.

E-mail: alesevero@gmail.com



Introdução

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo em termos de prevalência, acometendo aproximadamente 5% da população adulta, com grande potencial de gerar mortes prematuras, em especial nos pacientes com formas graves, que correspondem a 5 a 10% do total de doentes (1, 2).

Fundamental para o correto manejo dos pacientes buscar o diagnóstico correto dos pacientes com asma grave e aqueles casos de difícil controle. Neste cenário os métodos de imagem, notadamente a Tomografia computadorizada (TC), se tornam de valor imprescindível.

As doenças que cursam com padrão clínico semelhante ao da asma, porém com manejo complicado em muitas ocasiões se tornam indicações dos métodos de imagem e tem padrões de imagem por vezes característicos e não encontrados na asma brônquica. Algumas doenças crônicas exibem relevância neste contexto: rinossinusite crônica associada à polipose nasossinusal, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), granulomatose eosinofílica com poliangite (EGPA), pneumonia eosinofílica, colapso dinâmico excessivo das vias aéreas (EDAC) [1,2]. EDAC, pode coexistir com asma ou ser diagnóstico diferencial que agrava tais sintomas (1).

Os métodos de imagem têm papel relevante na abordagem do paciente com clínica de asma grave através da demonstração de padrões de doença de pequenas vias aéreas, como o espessamento das paredes brônquicas, hiperinsuflação pulmonar, a atenuação em mosaico, o aprisionamento aéreo e os tampões de muco (impacção mucoide).

Descritores: Asma grave; Tomografia computadorizada de tórax

ASMA

O diagnóstico de asma é feito com base em padrões de sintomas característicos e evidências de limitação variável do fluxo de ar expiratório em exames funcionais. (1). A tomografia computadorizada também permite a quantificação de obstrução brônquica com protocolos específicos. A radiografia simples de tórax é quase sempre normal na ausência de comorbidades e doenças concomitantes. Pode ser útil em exacerbações agudas de asma para excluir diagnósticos diferenciais como infecção, pneumotórax e



pneumomediastino (1). O achado tomográfico mais comum da asma é o espessamento da parede brônquica seguido pela hiperinsuflação (1,2) (figuras 1). A tomografia computadorizada do tórax é comumente realizada em pacientes com asma grave como avaliação não invasiva das vias aéreas, do parênquima pulmonar, padrões de ventilação e vasculatura pulmonar (1,2). A inflamação persistente das vias aéreas na asma induz alterações na remodelação das vias aéreas na forma de edema da parede das vias aéreas, e fibrose, com hipertrofia das células musculares lisas, hiperplasia da glândula mucosa e superexpressão de fatores angiogênicos (1). Os achados da TC nesta fase incluem espessamento parietal brônquico das vias aéreas, tampões mucosos, e aprisionamento de ar/atenuação em mosaico (figuras 2, 3 e 4). O espessamento de paredes brônquicas e a extensão do aprisionamento de ar se correlacionam de forma positiva com a gravidade da asma (1, 2].

A quantificação dos tampões mucosos pode ser feita pela TC multidetector ao se identificar os focos de impacção mucoide, e se contar o número de brônquios subsegmentares acometidos diante do total de segmentos pulmonares, permitindo avaliação quantitativa seriada nos controles de tratamento. Neste cenário os pacientes com altas pontuações se correlacionam com obstrução mais grave das vias aéreas e aumento da eosinofilia no escarro, sugerindo que os tampões de muco identificam um fenótipo de asma persistente e obstrução grave do fluxo de ar (1, 3, 4, 5]. A pontuação de muco das vias aéreas é uma forma não invasiva de avaliar disfunção das vias aéreas e pode se tornar uma ferramenta útil para avaliar a gravidade e a respostas ao tratamento [3, 4. 5].

Outras técnicas de imagem que permitem avaliação de gravidade da asma são o SPECT e a Ressonância Magnética (RM) com inalação de Xenônio, ainda não usuais no nosso meio, mas com boa acurácia diagnóstica na literatura, revelando distúrbio ventilatórios quantificáveis e que podem ser utilizados também no controle de tratamento. A RM permite ainda demonstrar edema parietal em brônquios nas sequências T2 com supressão de gordura (1, 2,3, 5, 6).



Rinossinusite crônica

A TC dos seios paranasais ajuda na identificação da rinossinusite crônica, com ou sem pólipos nasossinusais, que na presença de asma grave pode ajudar a decidir sobre a escolha da terapia biológica (1) (figura 5). A Polipose nasossinusal pode ser encontrada em cerca de 40–60% da asma grave.

Colapso excessivo das vias aéreas dinâmicas e traqueobroncomalácia

A EDAC e traqueobroncomalácia (TBM) determinam redução de calibre traqueobrônquico, que se torna proeminente se manifesta através do colapso expiratório central excessivo das vias aéreas, com clínica de tosse, falta de ar e infecções torácicas recorrentes e é frequentemente diagnosticado erroneamente como asma (1). O EDAC pode estar associado a doenças obstrutivas das vias aéreas, como DPOC e asma [1, 2, 3]. O EDAC é caracterizado por uma protuberância interna exagerada da membrana traqueal posterior com configuração normal da cartilagem traqueal (figura 3).

O TBM é caracterizado por anormalidade da cartilagem traqueal e/ou brônquica resultando em limitação do fluxo expiratório, incluindo traqueomalácia (limitada à traqueia), broncomalácia (limitada aos brônquios) ou TBM (envolvendo a traqueia e os brônquios) (1). EDAC corresponde ao tipo mais comum de TBM e ambos são mais prevalentes em mulheres, idade avançada e asma grave. O impacto fisiológico do ECAC no fluxo de ar e no estado funcional geral requer uma avaliação cuidadosa para diagnóstico e tratamento precisos. Na tomografia computadorizada helicoidal multidetector se observa redução maior de 70% no calibre das grandes vias aéreas durante a fase expiratória dinâmica em comparação com a fase inspiratória final (2,3) (figuras 6). A broncoscopia flexível também permite tal diagnóstico porém de forma invasiva.

Aspergilose broncopulmonar alérgica

A asma grave com sensibilização fúngica é uma condição relativamente comum em pacientes com asma grave, chegando a acometer até 36,4% dos pacientes, estando associada à sensibilização a quaisquer antígenos fúngicos. Já a aspergilose



broncopulmonar alérgica (ABPA) corresponde a um grupo de distúrbios pulmonares causados por espécies de *Aspergillus* (1).

A ABPA é causada pela hipersensibilidade ao *Aspergillus fumigatus* por meio de respostas imunes de imunoglobulina E (IgE) tipo I e imunoglobulina G (IgG) tipo III [2,4]. Na TC a ABPA se manifesta por bronquiectasia central, de distribuição central com predominância nos lobos superiores, impacção mucoide de alta atenuação, nódulos centrolobulares, opacidades de árvore em brotamento e atenuação em mosaico (figuras 7). A TCAR é a modalidade de imagem de escolha na ABPA (1). A figura 5). A ABPA também pode se apresentar sem características radiológicas características na TC (1).

Granulomatose eosinofílica com poliangiite

EGPA, anteriormente conhecida como síndrome de Churg–Strauss, é uma vasculite rara de pequenos vasos que geralmente ocorre em pacientes com asma com eosinofilia sanguínea e tecidual. A EGPA é histologicamente caracterizada por eosinofilia tecidual, vasculite necrosante e inflamação granulomatosa rica em eosinófilos (1,2). Mais de 90% dos pacientes com EGPA têm asma coexistente, que geralmente é de início na idade adulta, grave e dependente de corticosteroides, com tendência a piora progressiva (1).

A história natural da EGPA possui três estágios evolutivos: inicialmente asma e rinite, depois eosinofilia tecidual (incluindo pneumonia eosinofílica) e, finalmente, doença eosinofílica extrapulmonar com vasculite (1). Além da asma, os pacientes com EGPA apresentam caracteristicamente sintomas das vias aéreas superiores e sintomas gerais, como artralgia, mialgia, mal-estar, febre e perda de peso (5).

Infiltrados pulmonares são a manifestação mais típica de EGPA na radiografia de tórax e aparecem como consolidações periféricas irregulares com um curso migratório (1). Os achados comuns de EGPA na TCAR são semelhantes aos da asma grave e incluem espessamento de paredes brônquicas, aprisionamento de ar, impacção mucoide e bronquiectasias. Outros achados podem incluir opacidades ramificadas (padrão de árvore em brotamento), opacidades em vidro fosco e consolidação em uma distribuição irregular ou predominantemente periférica e espessamento do septo interlobular, aspectos em geral não observados na asma brônquica (1) (figuras 8).



Pneumonia eosinofílica

A pneumonia eosinofílica geralmente corresponde a uma entidade de origem primária (ou idiopática) e pode ser aguda (<5 dias de duração) ou crônica [6]. A pneumonia eosinofílica aguda (PEA) em geral se manifesta na terceira década de vida com febre, tosse, mialgia, dispnéia e insuficiência respiratória que frequentemente requer ventilação assistida. Radiografias de tórax demonstram infiltrados alveolares e intersticiais generalizados. As características da PEA na TCAR incluem consolidação distribuída periféricamente e opacidades em vidro fosco, espessamento septal interlobular suave, espessamento do feixe broncovascular com presença de pequenos derrames pleurais na ausência de cardiomegalia. O nível de eosinófilos no sangue é frequentemente normal na PEA, mas tipicamente há eosinofilia do fluido broncoalveolar maior que 25% na ausência de infecções parasitárias, fúngicas ou outras e ausência de histórico de hipersensibilidade a medicamentos (1)

A pneumonia eosinofílica crônica (PEC) é rara e tende a se apresentar na meia-idade. Os pacientes geralmente têm um histórico prévio de asma e atopia, incluindo eczema, polipose nasal e urticária (1). O curso clínico tende a ser subagudo e progressivo com sintomas de falta de ar e tosse ao longo de várias semanas ou meses antes de um diagnóstico ser feito (2). Os pacientes geralmente apresentam eosinófilos sanguíneos elevados com radiografia de tórax exibindo consolidações pulmonares periféricas. As características da PEC na TCAR incluem opacidades bilaterais irregulares com atenuação em vidro fosco e consolidações, espessamento septal na periferia dos lobos superiores, inclusive com padrão de halo invertido, em geral sem linfonodomegalias hilares e mediastinais (1, 4) (figuras 9). A PEC é uma condição idiopática e, portanto, causas secundárias de pneumonias eosinofílicas requerem exclusão por meio de avaliação clínica cuidadosa. O diagnóstico diferencial principal por imagem se dá com a pneumonia em organização, sendo que esta entidade costuma ter predomínio pelos lobos inferiores, enquanto a PEC acomete prioritariamente os lobos superiores.





Conclusão

Os métodos de imagem desempenham papel essencial no diagnóstico e tratamento da asma grave, inclusive fornecendo perspectiva de diagnósticos diferenciais, detecção de complicações e controle de tratamento. A TC permite ainda demonstrar danos estruturais, quantificar objetivamente padrões relacionados à gravidade e com potencial resposta ao tratamento como os tampões mucosos. Outros métodos promissores na avaliação da asma grave ganham importância como o SPECT e a Ressonância Magnética com inalação de Xenônio.





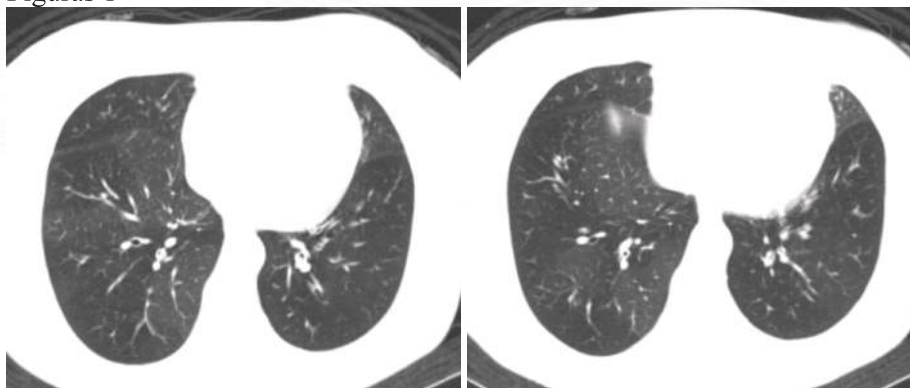
Referências bibliográficas

- 1 - WALKER, C, Grupta S, Hartley R, Brightling CRI. Computed tomography scans in severe asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2012; 18 (1): 42–47.
- 2 - AIGBIRIOR J, Almaghrabi A, Lafi M, Mansur AH. The role of radiological imaging in the management of severe and difficult-to-treat asthma. *Breathe*, v. 20, n. 2, p. 240033–240033, 1 jun. 2024.
- 3 - KRINGS JG, WENZEL SE, CASTRO M The emerging role of quantitative imaging in asthma. *BJR*. 2020; 95: 1-5.
- 4 - ASH SY, DIAZ AA. The role of imaging in the assessment of severe asthma. *Cur Opin Pulm Med*. 2017; 23: 97–102.
- 5 -KING GG, FARROW CE, CHAPMAN G. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging. *Eur Res Ver*. 2019;28:, n. 152, 111-126.
- 6 - NEWELL JD. Magnetic resonance imaging of inflammation in subjects with allergic asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*.189; 6: . 620–2.



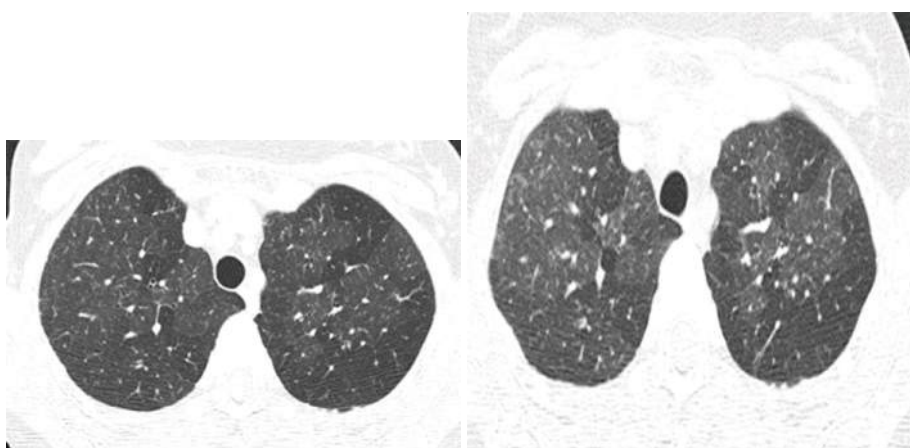
Figuras

Figuras 1

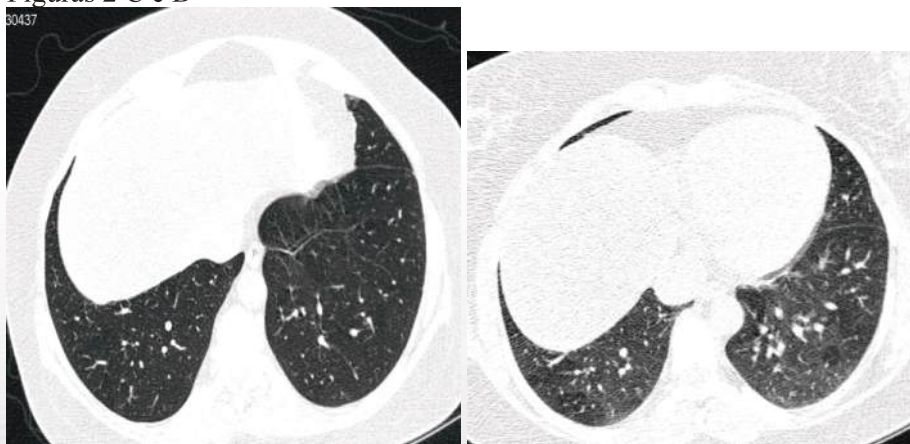


Figuras 1 A e B demonstram na tomografia computadorizada do tórax no plano axial acentuado espessamento das paredes brônquicas em paciente asmático.

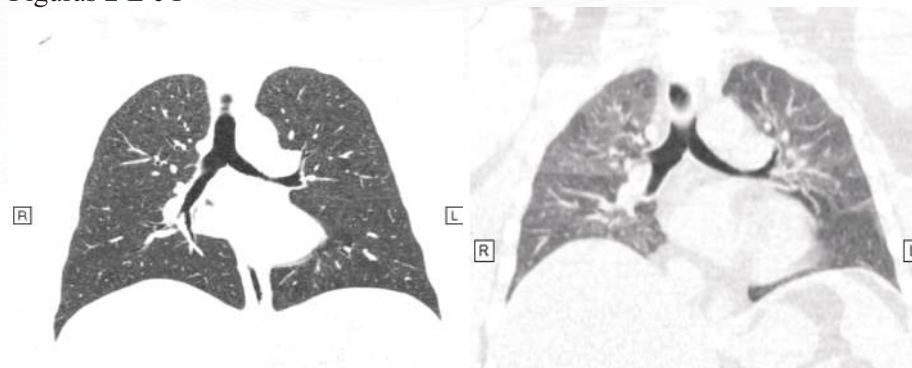
Figura 2 A e B



Figuras 2 C e D

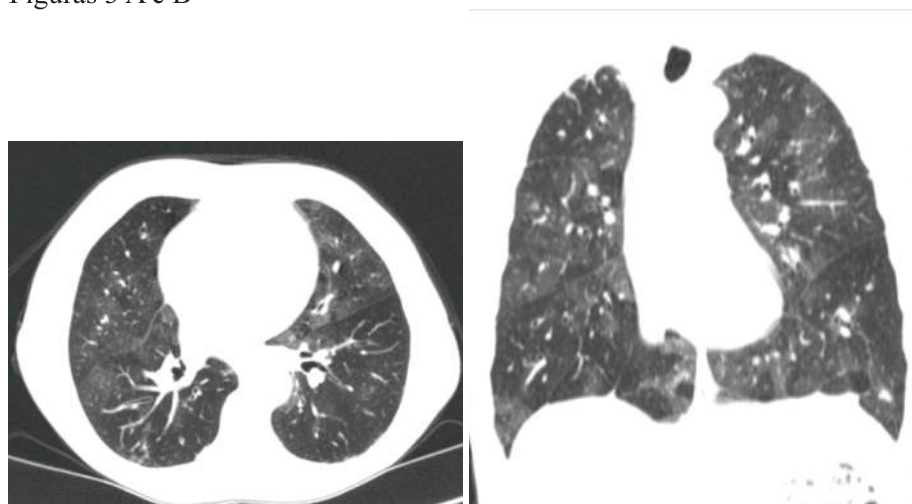


Figuras 2 E e F



Figuras 2 A, B, C, D, E e F demonstram na tomografia computadorizada do tórax no plano coronal em inspiração (A, C e E) e expiração (B, D e F) extenso aprisionamento aéreo em ambos os pulmões.

Figuras 3 A e B



Figuras 3 A e B demonstram na tomografia computadorizada do tórax em inspiração no plano axial (em A) e no plano coronal (em B) acentuado padrão em mosaico.

Figura 4



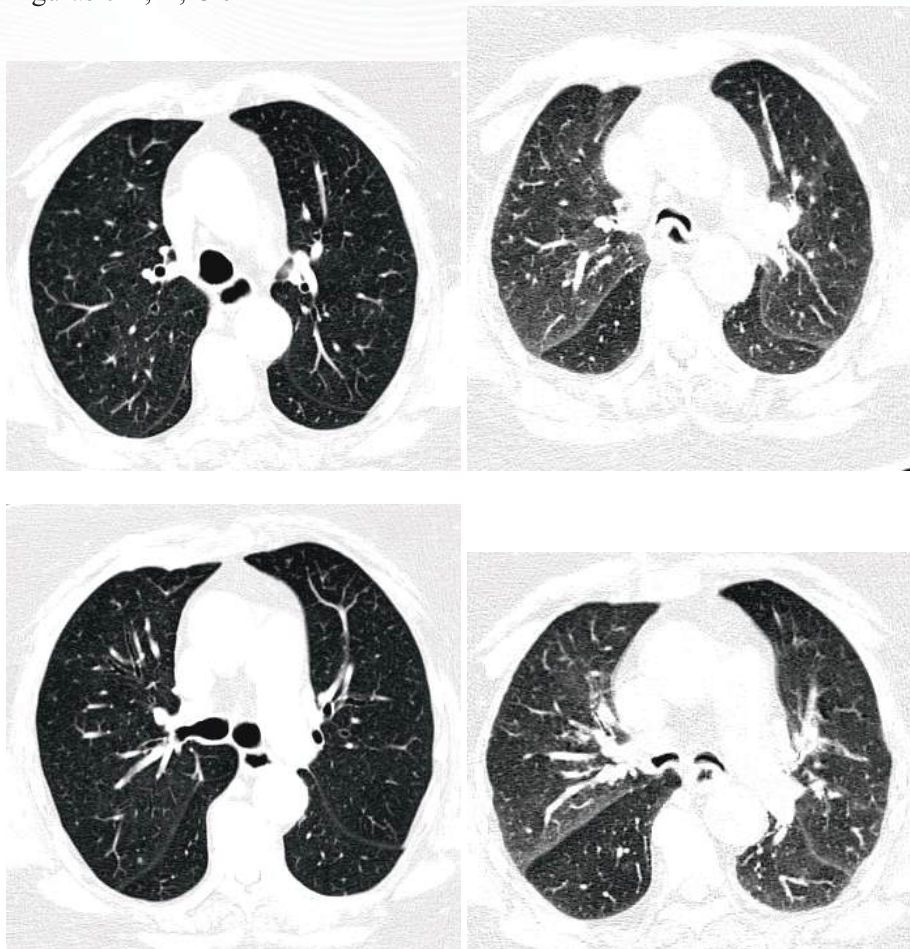
Figura 4 demonstra na tomografia computadorizada do tórax no plano axial acentuado espessamento das paredes brônquicas e focos de impacção mucoide (setas vermelhas) em paciente asmático.

Figuras 5 A e B



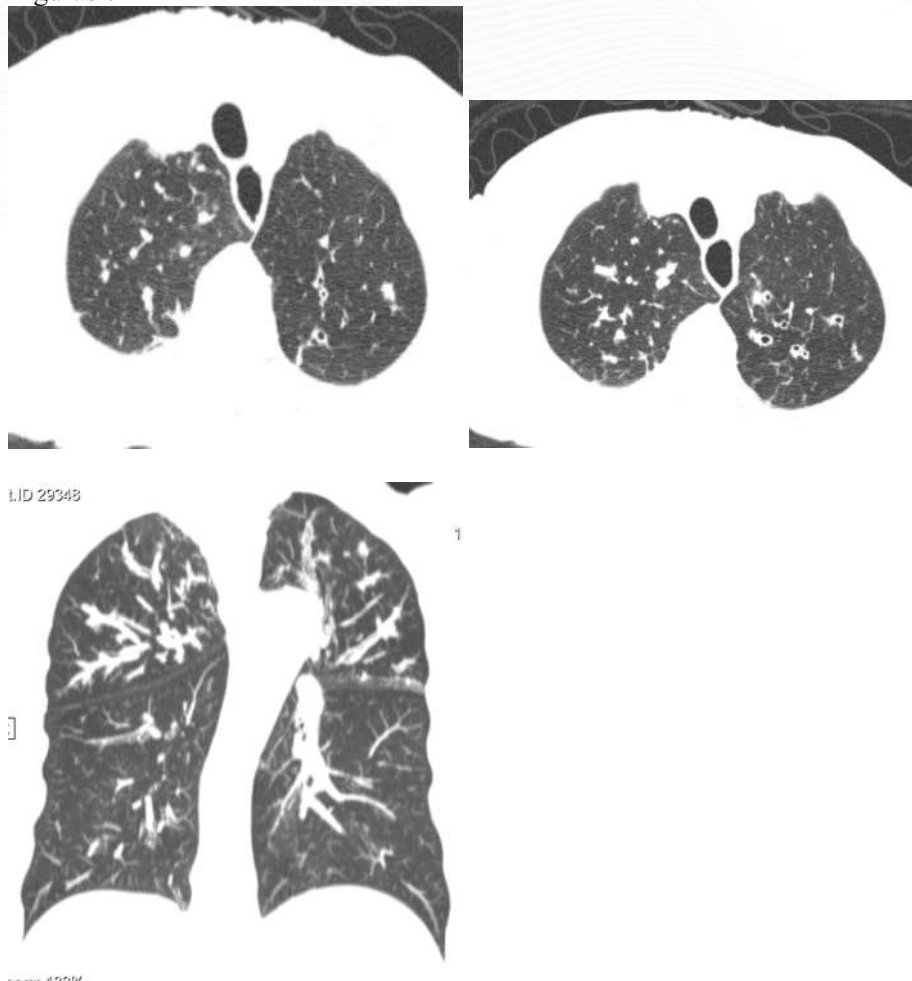
Figuras 5 A e B demonstram tomografia computadorizada nos planos axial (A) e coronal (B) tecido com densidade de partes moles ocupando as células etmoidais e de aspecto lobulado nos seios maxilares e nas fossas nasais, associado a obliteração e alargamento dos infundíbulos maxilares bem como a desossificação dos limitantes ósseos (polipose nasossinusal)

Figuras 6 A, B, C e D



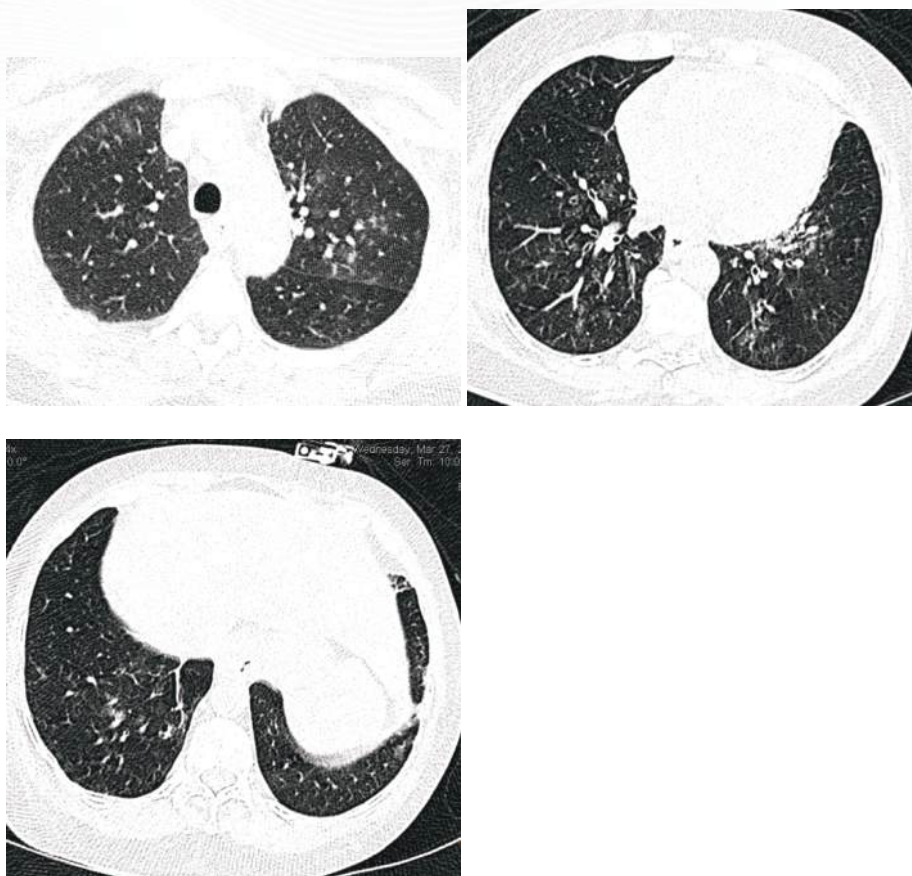
Figuras 6 A, B, C e D demonstram tomografia computadorizada no plano axial em inspiração (A e C) e expiração (B e D) exibem acentuado colapso expiratório traqueobrônquico e áreas de aprisionamento aéreo.

Figuras 7



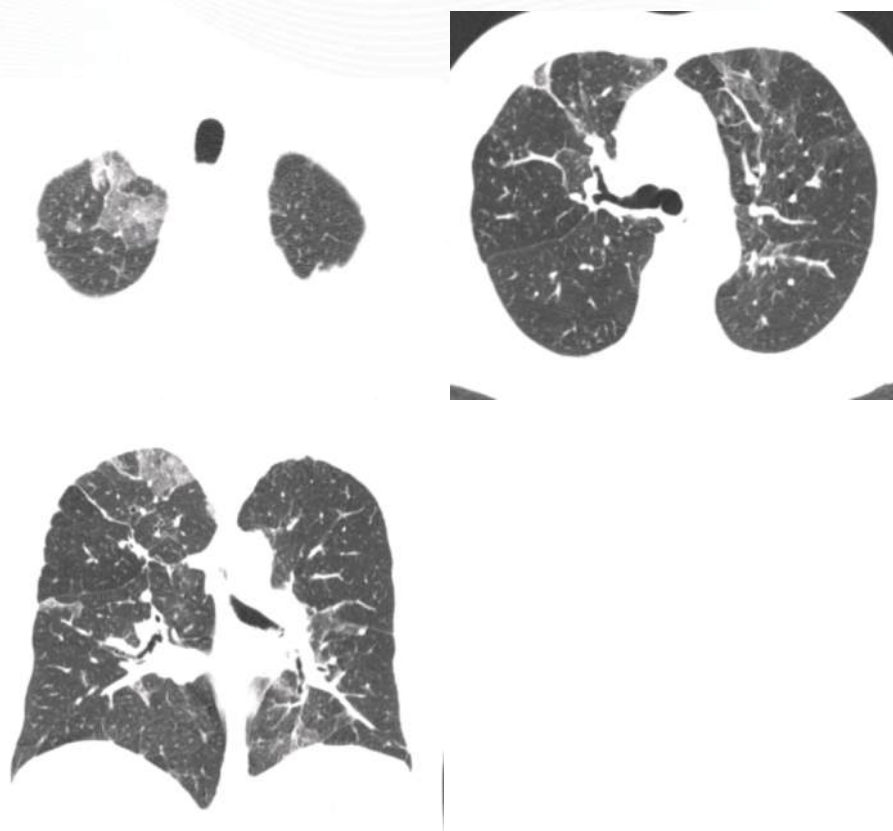
Figuras 7 A, B e C demonstram na tomografia computadorizada nos planos axial e coronal extensos focos de impacção mucoide em brônquios dilatados nos lobos superiores. Aspergilose broncopulmonar alérgica.

Figuras 8



Figuras 8 A, B e C exibem na tomografia computadorizada no plano axial opacidades em vidro fosco, espessamento de paredes brônquicas e pequenos nódulos centrolobulares. Granulomatose com poliangite eosinofílica.

Figuras 9



Figuras 9 A, B e C exibem tomografia computadorizada nos planos axial (A e B) e no plano coronal (em C) opacidades em vidro fosco com tênue consolidação marginal (padrão de halo invertido) e opacidades perilobulares nos lobos superiores. Pneumonia eosinofílica crônica.

Comorbidades que Influenciam no Controle ou Mimetizam Asma Grave

Comorbidities that influence the control of or mimic severe asthma



Carlos Leonardo Pessôa

Professor Associado da Universidade
federal Fluminense - UFF

E-mail: pessoalc@hotmail.com

Resumo

A asma grave é caracterizada por sintomas persistentes apesar do uso adequado de medicações em doses elevadas, sendo essencial excluir diagnósticos diferenciais e identificar comorbidades que dificultam seu controle. Entre as comorbidades moduladoras do controle destacam-se rinite alérgica, refluxo gastroesofágico, obesidade, transtornos psiquiátricos, tabagismo e apneia obstrutiva do sono, cuja abordagem melhora a resposta terapêutica e reduz exacerbações. Condições que mimetizam asma grave incluem DPOC, insuficiência cardíaca, malácias das vias aéreas, disfunção das cordas vocais, infecções respiratórias crônicas, ABPA e granulomatose eosinofílica com poliangiíte. Diferenciação precisa entre asma e essas doenças é crucial, utilizando exames como espirometria, pletismografia, tomografia dinâmica, polissonografia, biomarcadores e laringoscopia. Estudos indicam que a sobreposição asma-DPOC é frequente, SAOS é prevalente em asmáticos descontrolados, e ABPA pode ocorrer independentemente da gravidade da asma. O manejo individualizado, multidisciplinar e baseado em evidências é fundamental para melhorar o controle da doença, reduzir hospitalizações e evitar tratamentos inadequados.

Palavras chave: Asma Grave, Comorbidades, Diagnóstico Diferencial, Doenças Respiratórias

Abstract

Severe asthma is characterized by persistent symptoms despite adequate use of high-dose medications, making it essential to exclude differential diagnoses and identify comorbidities that impair disease control. Comorbidities affecting asthma control include allergic rhinitis, gastroesophageal reflux, obesity, psychiatric disorders, smoking, and obstructive sleep apnea, with proper management improving therapeutic response and reducing exacerbations. Conditions that can mimic severe asthma include COPD, heart failure, airway malacia, vocal cord dysfunction, chronic respiratory infections, ABPA, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Accurate differentiation between asthma and these conditions is crucial, using tests such as spirometry, body plethysmography, dynamic CT, polysomnography, biomarkers, and laryngoscopy. Studies indicate that asthma-COPD overlap is common, OSA is prevalent in uncontrolled asthma, and ABPA can



occur regardless of asthma severity. Individualized, multidisciplinary, evidence-based management is essential to improve disease control, reduce hospitalizations, and avoid inappropriate treatments.

Keywords: Severe Asthma, Comorbidities, Differential Diagnosis, Respiratory Disease





Introdução

A asma grave é definida como aquela que permanece não controlada apesar do uso de medicação adequada em doses elevadas e adesão ao tratamento. É um diagnóstico que requer confirmação cuidadosa e exclusão de diagnósticos diferenciais. A identificação e o manejo das comorbidades são essenciais para alcançar o controle da doença, ademais adesão ao tratamento e uso correto dos mecanismos inalatórios¹.

Este artigo revisa as doenças que mimetizam ou se associam dificultando o controle da asma grave, como a disfunção das cordas vocais, malácias das vias aéreas, insuficiência cardíaca, DPOC e infecções respiratórias crônicas; e comorbidades que dificultam o controle da asma grave, incluindo rinossinusite crônica, refluxo gastroesofágico, obesidade, apneia do sono, transtornos psiquiátricos, tabagismo e doenças cardiovasculares.

Comorbidades que influenciam no controle da Asma Grave

Rinite Alérgica

Em pacientes asmáticos, até 80% apresentam doença nasossinusal concomitante, conforme o conceito de “vias aéreas unidas”². A inflamação nasal, especialmente rinite ou rinossinusite eosinofílica, contribui para manter ativa a inflamação brônquica, aumentando o risco de exacerbações e piora da função pulmonar. O tratamento efetivo dessa inflamação nasal, por meio de terapia medicamentosa ou cirurgia endoscópica, demonstrou melhorar significativamente o controle da asma, reduzindo sintomas, exacerbações e uso de corticosteroides sistêmicos³.

Transtornos de Ansiedade e Depressão

A ansiedade e depressão são altamente prevalentes em asmáticos graves. Além de afetar negativamente a adesão terapêutica, essas condições dificultam o controle da asma e aumentam risco de exacerbações.⁴

Os sintomas de asma e os problemas psicológicos estão ligados e são mais prevalentes em pacientes com asma grave do que na população em geral. Pacientes com



sinais de ansiedade e/ou depressão antes da terapia com imunobiológicos mostram menos resposta à terapia com estes.⁵

Estudo conduzido por pesquisadores brasileiros mostrou associação entre presença de ansiedade ou depressão e controle inadequado da asma.⁶

Refluxo Gastroesofágico (RGE)

Asma e DRGE frequentemente coexistem. A concomitância entre sintomas de dispneia e refluxo é bastante comum, e estudos em larga escala demonstraram que o grau de refluxo pode ser até 60% maior em indivíduos com asma em comparação com aqueles sem a doença⁷.

A análise de biópsias brônquicas confirmou o aumento da expressão de IL-33 em asmáticos graves com DRGE. Ao afetar a permeabilidade epitelial, a DRGE pode aumentar a exposição da submucosa das vias aéreas a alérgenos e patógenos, resultando em aumento do risco de inflamação e exacerbações⁸.

Tabagismo

O tabagismo ativo ou passivo está associado à remodelação brônquica, redução na sensibilidade a corticosteroides e maior risco de exacerbações. A cessação do tabagismo deve ser priorizada.^{9,1}

O histórico de tabagismo prévio não compromete significativamente a eficácia dos imunobiológicos no tratamento da asma grave. Foram observadas reduções significativas nas exacerbações, no uso de corticosteroides orais e melhora no controle da doença, independentemente da exposição tabágica prévia. Esses achados reforçam que o tabagismo anterior não deve ser um fator excludente na seleção de candidatos à terapia biológica para asma grave¹⁰.

Obesidade

A obesidade é associada a maior gravidade da asma, pior resposta ao tratamento e aumento de mediadores inflamatórios sistêmicos. O fenótipo específico da asma associada à obesidade é caracterizado por resistência aos corticosteroides e níveis elevados de IL-6 em pacientes que apresentam inflamação metabólica elevada.¹¹ Altos

níveis de IL-6 estão correlacionados com maior frequência de exacerbações e menor função pulmonar, mesmo em asmáticos sem inflamação tipo 2 predominante.¹²

Comorbidades que mimetizam a Asma Grave

Doença pulmonar obstrutiva brônquica (DPOC)

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, geralmente associada à atopia e desencadeada desde a infância ou adolescência. Caracteriza-se por sintomas intermitentes, variáveis ao longo do tempo e frequentemente reversíveis aos broncodilatadores. A espirometria mostra obstrução reversível ($VEF1/CVF < 0,7$ com aumento do $VEF1 \geq 12\%$ e 200 mL após broncodilatador), mais comumente que na DPOC. Esta é causada principalmente por exposição prolongada a partículas nocivas, especialmente tabaco, com início insidioso a partir da meia-idade. Seus sintomas são progressivos, com obstrução persistente e pouco reversível. A espirometria mostra $VEF1/CVF < 0,7$ pós-broncodilatador, sem melhora significativa. A presença de enfisema (tomografia de tórax) e hiperinsuflação pulmonar são indicativas, mas a obstrução verificada na prova broncodilatadora à espirometria, é o padrão ouro no diagnóstico da doença.^{13,14}

A distinção entre asma e DPOC pode representar um desafio clínico, especialmente em idosos. Essas condições compartilham sintomas comuns como dispneia, tosse crônica e sibilância, mas diferem em fisiopatologia, história natural, resposta terapêutica e prognóstico. A correta diferenciação é essencial para definir o tratamento apropriado e melhorar os desfechos clínicos. A existência de uma das doenças não exclui a possibilidade de suas coexistências. Investigados pacientes com asma grave se identificou que 31,5 % apresentavam sobreposição asma-DPOC (ACO). Não há impacto significativo nos dados de exacerbação ou declínio da função pulmonar em comparação aos pacientes com asma isoladamente. Esses achados confirmam o caráter frequente da sobreposição entre asma grave e DPOC, embora o impacto clínico dessa sobreposição possa ser menor do que se imaginava.¹⁵

Provas de função pulmonar como pletismografia e o teste de difusão de CO_2 podem contribuir na diferenciação das duas doenças.¹⁶

Feno elevado sugere inflamação eosinofílica¹⁷ (asma) e eosinofilia periférica ≥ 300 células/ μ L são mais frequentes na asma do que na dpoc.¹⁸

A coexistência das doenças reforça a necessidade de uma investigação mais detalhada e ainda assim, por vezes, somente com repetições da investigação completa, define-se o diagnóstico. Por exemplo, a normalização das provas de função pulmonar com o tratamento, excluem o diagnóstico de DPOC.

O tratamento da asma baseia-se em corticosteroides inalados, associadamente ou não ao LABA, enquanto na DPOC dá-se ênfase aos broncodilatadores de longa ação (LAMA/LABA) e o uso de corticóide associado de corticóide inalável não é para maioria.^{13,14}

Insuficiência Cardíaca (IC)

Em adultos mais velhos, IC e DPOC podem se sobrepor à asma grave, especialmente quando há refratariedade a tratamentos. A SBPT recomenda diferenciação com VEF1, BNP e imagem torácica.¹

Estudo europeu demonstrou prevalência de eventos cardiovasculares de $\sim 10,7\%$ em asmáticos graves, associados à DPOC, hipertensão e dislipidemia.¹⁹

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)

Em portadores de asma grave, a SAOS pode passar despercebida e ter seu diagnóstico retardado por apresentar sintomas que podem ser confundidos com os de asma ou serem atribuídos a esta. A prevalência de SAOS em asmáticos graves é de aproximadamente 32,4 %. Quando se estratifica pelo controle da doença, os asmáticos bem controlados ($ACT \geq 20$) apresentam prevalência de 23 %, enquanto em asmáticos descontrolados ($ACT < 20$) a prevalência sobe para 39,7 %, evidenciando que o descontrole da asma está associado a um risco maior de SAOS. Esses dados reforçam a importância de avaliar sistematicamente distúrbios do sono em pacientes com asma grave, especialmente naqueles com sintomas persistentes ou resposta subótima ao tratamento convencional. A SAOS contribui para a instabilidade das vias aéreas e pode reduzir a efetividade do tratamento. A polissonografia é essencial para o diagnóstico, e o uso de CPAP pode melhorar significativamente o controle da asma.²⁰



Bronquiectasias

Bronquiectasias podem coexistir com a asma grave, mimetizando exacerbações ou contribuindo para o controle inadequado da doença. Estudos indicam prevalência significativa dessa associação, estimada em até 28,4 % em pacientes com asma não controlada, frequentemente detectada por tomografia computadorizada de alta resolução, e associada a expectoração crônica, histórico de pneumonia e maior gravidade clínica²¹. Em pacientes com asma grave e bronquiectasias, há predomínio de inflamação eosinofílica ativa das vias aéreas, configurando um fenótipo inflamatório que pode potencializar exacerbações e dificultar a resposta ao tratamento²². Esses achados reforçam a importância da investigação sistemática de bronquiectasias no contexto da asma grave refratária.

Disfunção das Cordas Vocais

A disfunção das cordas vocais (DCV), é caracterizada pelo fechamento paradoxal das pregas vocais durante a inspiração, resultando em estridor inspiratório, dispneia e tosse não responsiva a broncodilatadores e corticoide. Estes sintomas podem ser confundidos com asma refratária, levando a diagnósticos equivocados e tratamentos inadequados. A laringoscopia direta durante um episódio sintomático é o padrão-ouro para o diagnóstico de DCV, permitindo a visualização do movimento anormal das pregas vocais. Recomenda-se que a DCV seja excluída antes de classificar a asma como grave, dada a sobreposição sintomática e a necessidade de estratégias terapêuticas distintas.²³

Malácias das vias aéreas

Malácias traqueobrônquicas, congênicas ou adquiridas, podem causar colapso dinâmico das vias aéreas extratorácicas, levando a sintomas respiratórios inespecíficos como tosse persistente, dispneia e estridor, que frequentemente mimetizam crises asmáticas e podem passar despercebidas nos adultos. O diagnóstico definitivo requer exames específicos: a **broncoscopia dinâmica**, que permite visualização direta durante a expiração, e a **tomografia computadorizada com imagens inspiratórias e expiratórias**, consideradas métodos diagnósticos de referência para detectar colapso significativo das vias aéreas (normalmente definido como $\geq 50\%$ de estreitamento na expiração).²⁴





Aspergilose broncopulmonar alérgica

Asma grave e Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) compartilham muitos sinais e sintomas (sibilância, dispneia, tosse crônica, infiltrações pulmonares recorrentes), o que frequentemente leva à confusão diagnóstica e ao atraso no tratamento. A sobreposição de achados de imagem e função pulmonar pode dificultar a distinção, sendo necessária investigação dirigida com testes sorológicos, IgE total elevada, IgE específica de *Aspergillus* e exames radiológicos característicos. Estudo recente avaliou 543 adultos com asma classificados segundo as diretrizes GINA em leve, moderada e grave, investigando a prevalência de ABPA em cada grupo. As taxas encontradas foram de 11,1%, 21% e 20,7%, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre as categorias. Esses achados reforçam que a possibilidade de ABPA deve ser considerada em todos os pacientes asmáticos, independentemente da gravidade, e não apenas na asma grave, como tradicionalmente se acreditava.²⁵

Granulomatose eosinofílica com poliangiíte

A Granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA) é uma vasculite rara, frequentemente precedida por asma grave de início tardio na vida adulta, com evolução média de aproximadamente 9–10 anos até a fase vasculítica. Manifestações extrapulmonares como neuropatia, miocardite, rash ou glomerulonefrite devem fazer suspeitar do diagnóstico.²⁶

Em coorte de 596 pacientes com asma grave, 3,9 % foram diagnosticados com GEPA, quase todos com eosinofilia periférica persistente $> 1,0 \times 10^9/L$.²⁷

ANCA (principalmente MPO-ANCA) está presente em aproximadamente 30–40 % dos casos, associada a manifestações vasculíticas; os ANCA-negativos tendem a ter mais acometimento cardíaco e eosinofilia.²⁷





Conclusão

A asma grave deve ser entendida como uma síndrome heterogênea, frequentemente agravada por múltiplas comorbidades subjacentes. O reconhecimento e tratamento dessas condições mimetizadoras e moduladoras do controle são fundamentais para alcançar um manejo efetivo e reduzir as hospitalizações. Diretrizes atualizadas e evidências recentes apontam para a necessidade de uma abordagem individualizada, sustentada por avaliação funcional, fenotípica e multidisciplinar.



Referências bibliográficas

1. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. [2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma](#). *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210273.
2. Unified Airway Disease: Examining Prevalence and Treatment of Upper Airway Eosinophilic Disease with Comorbid Asthma. *J Allergy Respir Dis*. 2022. PMID: 36266106
3. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(10):788–94. PMID: 23818462.
4. Orlovic M, Tzelis D, Guerra I, et al. Adherence to inhaled corticosteroids in relation to quality of life and symptoms of anxiety and depression in asthma. *ERJ Open Res*. 2024;10(4):00577-2023. PMID: 39040585.
5. **Plank H, Fuge J, Suhling H, et al.** Relationship between the response to antibody therapy and symptoms of depression and anxiety disorders in patients with severe asthma. *Respir Med*. 2023;196:106498. PMID: 37096014
6. Pessôa CLC, Milanez AI, Aguiar GPM, Rabelo LKO, Rigolon LPJ. Impacto da ansiedade e depressão no controle da asma. *Rev Bras Neurol Psiquiatr*. 2019;23(1):4–13.
7. H Nordenstedt , M Nilsson , S Johansson , MA Wallander , R Johnsen , K Hveem , et al. The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trondelag health survey. *Chest*, 129 (2006), pp. 1051-1056.
8. Perotin JM, Wheway G, Tariq K, Azim A, Ridley RA, Ward JA, Schofield JPR, Barber C, Howarth P, Davies DE, Djukanovic R. Vulnerabilidade ao refluxo ácido do epitélio das vias aéreas na asma grave. *Eur Respir J*. 2022 4 de agosto; 60(2):2101634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2021. PMID: 34996831.
9. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845–880.
10. . Stoshikj S, Biener L, Brugger J, Krall C, Buhl R, Hamelmann E, Korn S, Taube C, Milger K, Schulz C, Suhling H, Jandl M, Ehmann R, Schmidt O, Idzko M, Skowasch D; German Asthma Net (GAN) Study Group. Impact of smoking on biological treatment response in patients from the German Severe Asthma Net (GAN) registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(5):1139–1153.
11. Eumm JR, Park SW, Park KS, et al. Clinical characteristics and cytokine profiles of adult obese asthma with type-2 inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023;15(4):380–392. PMID: 37684314
12. Peters MC, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med*. 2016;4(10):574–584. PMID: 27283230
13. Global Initiative for Asthma – GINA. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2025 Update. Fontana: GINA; 2025. Available from: <https://ginasthma.org>

14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. *Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2025 Report. Fontana: GOLD; 2025. Available from: <https://goldcopd.org>
15. Wakazono M, Kimura H, Tsujino I, Wakazono N, Takimoto-Sato M, Matsumoto M, Shimizu K, Goudarzi H, Makita H, Nishimura M, Konno S. Prevalência e impacto clínico da sobreposição de asma-DPOC na asma grave. *Allergol Int*. 2025 abril; 74(2):308-315.
16. Caldeira S, Martins R, Marques A. Clinical indicators for asthma-COPD overlap: a systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2022 Jan-Dec;19:14799731221134844. doi:10.1177/14799731221134844. PMID: 36259043.
17. Yoon HY, Park S, Kim YS, Kim YK, Park JS, Cho YJ, et al. Distinctive characteristics of asthma–COPD overlap syndrome revealed by cluster analysis of clinical phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2393–2403. doi:10.2147/COPD.S140451. PMID: 29035604.
18. Cosio BG, Pérez de Llano L, Lopez-Campos JL, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, et al. Clinical characteristics, risk of exacerbations and response to treatment in a cohort of patients with asthma–COPD overlap (ACO). *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):22–30. doi:10.1016/j.arbres.2020.03.008. PMID: 32359571.
19. Novella Arribas B, Plaza Moral V, Cosio BG, Fernández-Rodríguez C, Romero Puche A, Pellicer C, et al. Cardiovascular events in severe asthma: results from the Spanish Network for Severe Asthma (RELISE). *J Asthma*. 2024 Jul 12:1-9. doi:10.1080/02770903.2024.2379720. Epub ahead of print. PMID: 39124568
20. Al-Lawati F, Al-Mubaihsi SM, Jayakrishnan B, Rizvi S, Al-Abri MA. Obstructive sleep apnea in patients with severe asthma: prevalence and association between severity and asthma control. *Ann Thorac Med*. 2022 Apr;17(2):118–123. doi:10.4103/atm.atm_375_21. PMID:35651898; PMCID: PMC9150658.
21. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández-Villar A, Máiz-Carro L, Blanco-Aparicio M, Borderías-López L, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res*. 2018;19(1):43. doi:10.1186/s12931-018-0746-7. PMID: 29503527.
22. Alshabanat A, Damera G, Hargreave FE, Nair P, Bhutani M, Bolduc B, et al. Bronchiectasis is associated with eosinophilic airway inflammation and activation in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023;15(3):260-272. doi:10.4168/aaair.2023.15.3.260. PMID: 37143471.
23. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. doi:10.1183/09031936.00202013. PMID: 2433704
24. Williams ZJ, Orton CM, Garner JL, et al. Detection and diagnosis of large airway collapse: a systematic review. *Respir Med*. 2021; 177:106280. doi:10.1016/j.rmed.2020.106280. PMID:34381840.
25. Sehgal IS, Saxena P, Dhooria S, Muthu V, Kathirvel S, Prasad KT, Garg M, Rudramurthy SM, Aggarwal AN, Chakrabarti A, Agarwal R. A prevalência de aspergilose broncopulmonar alérgica é maior na asma grave? *J Alergia Clin Immunol Pract*. Dezembro de 2024; 12(12):3269-3273.

26. Fijolek J, Radzikowska E. Granulomatose eosinofílica com poliangiíte - Avanços na patogênese, diagnóstico e tratamento. *Front Med (Lausanne)*. 3 de maio de 2023;10:1145257. DOI: 10.3389/fmed.2023.1145257. PMID: 37215720; PMCID: PMC10193253.
27. Puan Y, Ong KY, Tiew PY, Wen Chen GX, Teo NWY, Low AHL, Wechsler ME, Koh MS. Características de pacientes clínicos com asma grave com granulomatose eosinofílica com poliangiíte. *J Alergia Clin Immunol Pract*. Fevereiro de 2025; 13(2):361-368.
28. Romano, C.; Cozzolino, D.; Oliveira, A.; Rinaldi, L. Manejo da Asma Grave na Granulomatose Eosinofílica com Poliangiíte com Terapias Direcionadas à Interleucina-5: Status Atual e Relato de Dois Casos. *Appl. Sci.* 2022, 12, 11535.

Comorbidades T2 a serem investigadas em pacientes com asma grave

T2 comorbidities to be investigated in patients with severe asthma



Sérgio Duarte Dortas Junior¹

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira²

¹ Pesquisador colaborador, Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ); Professor Adjunto de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE)

² Médico alergista e imunologista. Instituto de Alergia de Natal – Natal, RN

E-mail: sdortasjr@gmail.com

Resumo

Desde 2014, a *Global Initiative for Asthma* (GINA) tem enfatizado a importância do controle da asma e do manejo personalizado dos fatores de risco modificáveis, dentre os quais se destacam as comorbidades.

A variedade de comorbidades associadas à asma pode ser agrupada em três categorias principais: (1) comorbidades inflamatórias do tipo 2, (2) comorbidades potencialmente relacionadas à exposição a corticosteroides orais e (3) comorbidades que mimetizam ou agravam os sintomas da asma, observando-se certa sobreposição entre esses grupos.

As evidências corroboram com uma alta prevalência e o impacto significativo das comorbidades inflamatórias do tipo 2 em pacientes com asma grave. Essa realidade reforça a necessidade de uma abordagem integral no manejo da asma, que inclua a avaliação sistemática e o tratamento adequado tanto da asma quanto das condições associadas.

Palavras-chave: asma; rinite alérgica; rinossinusite crônica; dermatite atópica; alergia alimentar; biológicos; inflamação tipo 2

Abstract

Since 2014, the *Global Initiative for Asthma* (GINA) has emphasized the importance of asthma control and personalized management of modifiable risk factors, including comorbidities.

The variety of asthma-associated comorbidities can be grouped into three main categories: (1) type 2 inflammatory comorbidities, (2) potentially related to oral corticosteroid exposure, and (3) asthma-mimicking or aggravating asthma symptoms, observing some overlap between these groups.

Evidence corroborates a high prevalence and the significant impact of type 2 inflammatory comorbidities in patients with severe asthma. This reality reinforces the need for an integral approach to asthma management, which includes systematic assessment and proper treatment of both asthma and associated conditions.

Keywords: asthma; allergic rhinitis; chronic rhinosinusitis; atopic dermatitis; food allergy; biologics; type 2 inflammation

Introdução

A avaliação sistemática de comorbidades é recomendada em todas as etapas do manejo da asma, considerando que a multimorbidade é um problema recorrente nessa população. Desde 2014, a *Global Initiative for Asthma* (GINA) tem enfatizado a importância do controle da asma e do manejo personalizado dos fatores de risco modificáveis, dentre os quais se destacam as comorbidades¹.

Algumas dessas condições podem não apenas complicar o tratamento da asma, mas também aumentar significativamente o risco de desfechos adversos e contribuir para perdas substanciais na produtividade². Além disso, os custos relacionados ao manejo das comorbidades são, em média, cinco vezes superiores aos custos atribuíveis exclusivamente à asma³.

A variedade de comorbidades associadas à asma pode ser agrupada em três categorias principais: (1) comorbidades inflamatórias do tipo 2, (2) comorbidades potencialmente relacionadas à exposição a corticosteroides orais e (3) comorbidades que mimetizam ou agravam os sintomas da asma, observando-se certa sobreposição entre esses grupos. No que diz respeito às comorbidades inflamatórias do tipo 2 – como rinite alérgica, rinossinusite crônica e polipose nasal –, estas funcionam como marcadores da resposta inflamatória característica desse fenótipo e estão associadas a formas mais graves da doença, especialmente na combinação de rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)⁴.

Embora sua relevância clínica seja inegável, são escassos os estudos de grande escala que investiguem a prevalência e o impacto das comorbidades em pacientes com asma grave, e o conhecimento acerca do ônus e da influência da multimorbidade nessa condição ainda é limitado⁵⁻⁷.

Diante desse cenário, o objetivo deste artigo é realizar uma revisão e descrever as comorbidades T2 que devem ser consideradas em pacientes com asma grave, além de alertar os profissionais de saúde para a importância de uma abordagem integral no manejo desta. Os médicos assistentes devem reconhecer que, para atingir os objetivos terapêuticos, é necessário um cuidado que vá além do tratamento isolado da asma, englobando tanto esta quanto condições associadas, as quais interagem e influenciam de maneira conjunta a progressão da doença, a gravidade dos sintomas e o bem-estar global

do paciente. Essa estratégia integrada possibilita o desenvolvimento de abordagens de manejo mais abrangentes e eficazes para o enfrentamento dessa condição complexa.

Materiais e métodos

Para identificar os artigos relevantes, desenvolvemos uma estratégia de busca abrangente e conduzimos uma pesquisa minuciosa em importantes bases de dados como a *PubMed* e *Science Direct*.

Inflamação Tipo 2 e Comorbidades

A inflamação tipo 2 é um endotipo que desempenha importante papel dúbio nas respostas aos estímulos do ambiente⁸. Por um lado, está envolvida em respostas fisiológicas contra substâncias venenosas, helmintos, e reparos de tecidos. Por outro lado, doenças alérgicas são exemplos clássicos de resposta imune tipo 2 sustentada e não controlada⁹.

Dentre as comorbidades T2 identificadas em pacientes com asma grave podem ser descritas condições respiratórias e não respiratórias: rinite alérgica, rinosinusite crônica com e sem pólipos nasais, doença respiratória exacerbada pelos anti-inflamatórios não esteroidais, aspergilose broncopulmonar alérgica, dermatite atópica, urticária, alergia alimentar e esofagite eosinofílica⁴.

Rinite Alérgica

A rinite alérgica (RA) é uma condição das vias aéreas superiores altamente prevalente, geralmente associada à asma¹⁰. Até 80% dos asmáticos apresentam rinite, e gravidade desta última se correlaciona com a morbidade da asma¹¹.

A RA é caracterizada por congestão nasal, rinorreia, e espirros, frequentemente associados à coceira dos olhos, nariz e palato, gotejamento pós-nasal e tosse, em resposta a exposição a alérgenos, em um indivíduo sensibilizado.

As vias aéreas superiores e inferiores estão ligadas pela exposição compartilhada aos poluentes do ar e aeroalérgenos e apresentam mecanismos fisiopatológicos semelhantes¹².

Recentemente, um estudo relatou rinite em 93,5% de 619 crianças, sendo a primeira mais grave naqueles com asma de difícil tratamento¹³. Em adultos, a gravidade da RA se correlaciona com a morbidade da asma. Pacientes com asma persistente e rinite sazonal apresentam mais sintomas de asma, hospitalizações, e maior custo com cuidados médicos do que aqueles sem rinite¹¹.

Estratégias de manejo eficazes estão disponíveis para a RA, com corticosteróides tópicos nasais sendo a monoterapia preferencial, incluindo abordagens adjuvantes, como a adição de anti-histamínicos intranasais, anti-histamínicos orais, montelucaste e irrigação nasal com solução salina nasal¹⁴. O tratamento da RA com anti-histamínicos e corticosteróides tópicos nasais resultou em redução do número de visitas a emergência e hospitalizações relacionadas à asma em uma avaliação de estudo de caso-controle aninhado a estudos retrospectivos¹⁵⁻¹⁷. Para aqueles que não estão respondendo a essas medidas, a imunoterapia alérgeno específica deve ser considerada. Esta melhora as pontuações dos escores de sintomas e reduz a necessidade de medicamentos na RA e na asma¹⁸. Por fim, o dupilumabe reduz as taxas de exacerbações de asma, melhora a função pulmonar e qualidade de vida relacionada a rinoconjuntivite em pacientes com asma grave eosinofílica e RA comórbida¹⁹.

Rinossinusite Crônica com e sem Pólipos Nasais

A rinossinusite crônica (RSC) é uma condição inflamatória que pode se apresentar com (RSCcPN) ou sem (RSCsPN) pólipos nasais. A RSC pode estar associada a inflamação T2, o que explicaria suas interações com a asma²⁰.

Os sintomas cardinais da RSC incluem drenagem nasal mucopurulenta anterior e/ou posterior, obstrução nasal, dor/pressão na face e hipo ou anosmia, bem como tosse crônica. A endoscopia nasal pode identificar a drenagem mucopurulenta do meato inferior e médio e drenagem esfenotmoidal e visualizar o tecido polipóide. Tomografia computadorizada sem contraste (TC) de seios paranasais continua sendo uma opção para avaliar a doença da mucosa e oclusão do complexo óstio-meatal.



Aproximadamente 40-60% dos pacientes com RSC apresentam asma, sendo associada a dificuldade do controle da asma, além de aumento da frequência de exacerbações, sendo um fator de risco independente para asma de difícil tratamento¹¹.

O tratamento inclui irrigações com solução salina nasal e corticosteróides tópicos nasais. Estudos prévios mostraram que o tratamento com corticosteróides tópicos nasais ou antibióticos orais para RSC está associado a melhora dos sintomas da asma, porém sem melhora na função pulmonar²¹. Recentemente, estudos mostraram que dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe melhoraram significativamente os sintomas sinusais, contagem de pólipos, qualidade de vida, uso de medicamentos e sintomas da asma em pacientes com RScPN²².

Doença Respiratória Exacerbada por Anti-inflamatórios Não Esteroidais

A doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais (DREA) é caracterizada pela tríade clínica de asma, RScPN e hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Estima-se que a DREA ocorra em até 15% dos pacientes com RScPN e/ou asma. Exclusivamente, pacientes com DREA desenvolvem sintomas respiratórios dentro de 30-180 minutos após a ingestão de AINES como aspirina ou ibuprofeno. No entanto, mesmo na ausência de AINEs, os pacientes tendem a ter doença respiratória superior e inferior mais grave. Os mecanismos patogênicos que contribuem para a DREA são complexos e entrelaçados, incluindo uma desregulação sistêmica no metabolismo do ácido araquidônico, uma resposta inflamatória aberrante, disfunção da barreira epitelial respiratória e desequilíbrio entre a formação e degradação de fibrina nos pólipos nasais (Figura1)^{23,24}.



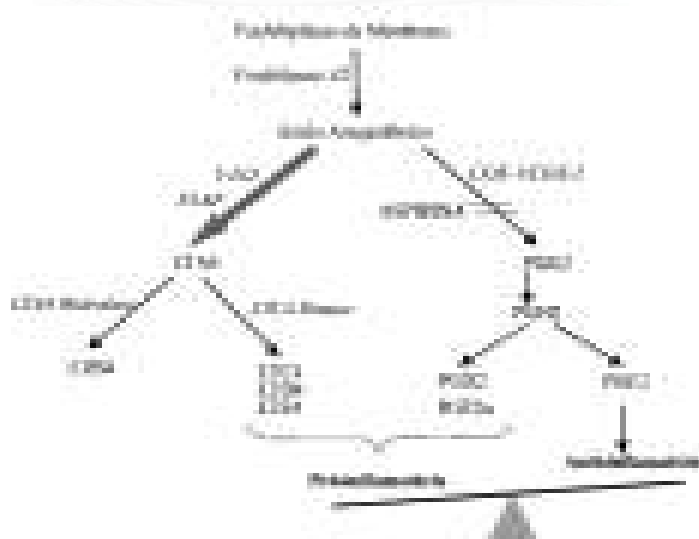


Figura 1 - Fluxograma para avaliação de risco e manejo da asma grave. Adaptado de: J. A. S. de Almeida, et al. (2018). Avaliação de risco e manejo da asma grave. *Revista Brasileira de Alergia e Asma*, 42(1), 1-10.

O manejo da DREA para todos os indivíduos inclui evitar os AINEs e, para os pacientes sensíveis, evitar bebidas alcoólicas. Os pacientes devem receber uma lista de AINEs comumente encontrados, incluindo agentes tópicos e ingeridos. O padrão de tratamento da RSCcPN e asma compreende o uso de corticosteróides tópicos nasais e inalatórios tópicos, β -agonistas de ação longa, montelucaste e cursos curtos de corticosteróides orais quando indicados. Em pacientes que continuam a piorar os sintomas, apresentam qualidade de vida ruim e requerem tratamento com corticosteróides sistêmicos, outras opções são cirurgia sinusal, polipectomia seguida de dessensibilização da aspirina e terapia com biológicos (com ou sem cirurgia)²⁵.

O uso de biológicos para inflamação tipo 2 levou a uma percepção ainda maior de como inflamação tipo 2 contribui para as manifestações clínicas da DREA. Os biológicos melhoraram significativamente os sintomas nasosinusais, contagem de pólipos, qualidade de vida, uso de medicamentos e sintomas da asma em pacientes com RScPN, porém com diferentes perfis de eficácia e segurança²⁶.

Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

A Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) é uma condição inflamatória pulmonar causada por reações de hipersensibilidade aos antígenos do fungo *Aspergillus fumigatus*.

Estima-se que, no mundo, mais de 4 milhões de pessoas sejam afetadas pela ABPA. Entretanto, a exata prevalência da doença ainda não está totalmente estabelecida, e varia de acordo com a região estudada. A ABPA ocorre em torno de 2,5% a 15% dos pacientes com asma, podendo levar a dano pulmonar irreversível se não diagnosticada e adequadamente tratada. A prevalência da ABPA é maior que 40% em pacientes com asma sensíveis ao *Aspergillus fumigatus*, sendo mais frequente nos asmáticos graves²⁷.

Os achados clínicos mais frequentes são episódios de tosse paroxística e recorrente, dispneia, aumento da expectoração, sibilos, exacerbações recorrentes e intolerância aos exercícios. Dependendo do estágio da doença, são descritos expectoração de tampões mucosos acastanhados, algumas vezes hemoptise, e sintomas gerais como febre e mal-estar^{28,29}.

O tratamento da ABPA varia de acordo com o estágio da doença e envolve o uso de corticosteroides sistêmicos, terapia antifúngica, agentes imunobiológicos e fisioterapia respiratória, se necessário. O controle dos sintomas da ABPA permite o controle da asma subjacente^{28,29}.

Dermatite Atópica

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é um dos distúrbios inflamatórios crônicos mais prevalente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), ela afeta mais de 230 milhões de pessoas globalmente e é a quarta principal causa de incapacidade não fatal. Atualmente, a DA acomete entre 15 e 20% das crianças e entre 1 e 10% da população adulta³⁰.

Conceitos como barreira cutânea comprometida, predisposição genética, sensibilização alérgica, níveis elevados de IgE, alterações no microbioma, ativação da imunidade Th2 e fatores ambientais desencadeantes estão inter-relacionados e fundamentam o conceito de atopia.

A DA está frequentemente associada a outros distúrbios alérgicos, especialmente a asma³¹. O conceito de “marcha atópica” descreve a progressão, já na infância, da DA para o desenvolvimento de condições atópicas, como rinite alérgica e asma, em decorrência da sensibilização alérgica da pele, que ocorre em meio a defeitos na barreira cutânea e desregulação imune³². Estudos genômicos demonstram que fatores genéticos e

ambientais compartilhados contribuem para essa predisposição, evidenciada pela identificação de loci comuns entre DA e asma³³.

Estima-se que aproximadamente 40% dos pacientes com DA desenvolvem asma³⁴, com uma revisão sistemática sugerindo uma razão de chances de 2,14 para crianças com menos de 4 anos³⁵. O risco de asma varia conforme as características e a gravidade da DA, embora os efeitos exatos não estejam completamente esclarecidos. Evidências emergentes indicam que a asma de início em adultos pode estar mais relacionada a exposições ambientais e comorbidades, como a obesidade, em contraste com a asma de início na infância³⁶.

Em um estudo de coorte populacional conduzido por Joy Wan et al., que utilizou dados de prontuários eletrônicos para caracterizar a incidência de asma – incluindo o risco de exacerbações e hospitalizações – em crianças e adultos com DA, constatou-se que, entre as crianças, 409.341 casos de DA (93,2% leve, 5,5% moderada e 1,3% grave) comparados a 1.809.029 crianças sem DA apresentaram um risco duas vezes maior de asma (hazard ratio, 1,96; IC 95%, 1,93–1,98). Em adultos, 625.083 casos de DA (65,7% leve, 31,4% moderada e 2,9% grave) comparados a 2.678.888 adultos sem DA evidenciaram um risco 38% maior de asma (hazard ratio, 1,38; IC 95%, 1,36–1,40). Adicionalmente, pacientes asmáticos com DA tiveram riscos de exacerbações e hospitalizações 21% a 63% e 20% a 64% maiores, respectivamente, com incremento dose-dependente do risco conforme a gravidade da DA em ambas as coortes³⁷.

Considerando que o tratamento das doenças atópicas é frequentemente prolongado e, por vezes, menos eficaz do que o esperado, torna-se fundamental a estratificação dos pacientes com base no fenótipo clínico e em biomarcadores específicos. Essa abordagem permite identificar os principais mecanismos etiopatogênicos, agrega valor preditivo para a evolução da doença e viabiliza o desenvolvimento de terapias direcionadas, com o objetivo de interromper a progressão da DA e suas comorbidades associadas³⁰.

Urticária

A urticária é uma condição clínica caracterizada pela presença de urticas e/ou angioedema, e pode ser classificada, segundo o tempo de duração, como aguda (quando persiste por menos de 6 semanas) ou crônica (quando excede 6 semanas), com impacto significativo na qualidade de vida. As urticárias agudas estão geralmente associadas a reações de hipersensibilidade do tipo I, desencadeadas pela interação dos anticorpos IgE, fixados na superfície dos mastócitos, com alérgenos específicos, sendo medicamentos, alimentos e venenos de insetos causas frequentes. Embora a patogênese da urticária crônica (UC) não esteja completamente elucidada, dois mecanismos imunológicos têm sido propostos para a ativação dos mastócitos nessa condição. O primeiro, denominado UC autoimune ou autoimunidade tipo IIb, caracteriza-se pela presença de IgG anti-receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) ou de IgG anti-IgE; o segundo, denominado UC autoalérgica ou autoimunidade tipo I, envolve a existência de IgE direcionada contra autoalérgenos, sendo a tireoperoxidase (TPO) e a interleucina-24 (IL-24) os mais estudados e reconhecidos^{38,39}.

A asma e a urticária crônica são doenças de alta prevalência que frequentemente coexistem, embora os mecanismos imunológicos subjacentes a essa associação permaneçam pouco claros. Um estudo retrospectivo conduzido por Yuteng Du et al. avaliou as características clínicas e imunológicas de pacientes com asma com comorbidade de UC, comparando-os com pacientes portadores de asma isolada e de UC isolada. Foram incluídos 50 pacientes em cada grupo, com pareamento por idade e sexo, e coletaram-se dados demográficos, clínicos (frequência dos sintomas, idade de início, duração da doença, escore sintomático e ocorrência de rinite alérgica) e índices imunológicos séricos, tais como IgE total, IgE específica para alérgenos e IgG4 específica para alimentos. Os resultados revelaram que, embora não houvesse diferenças significativas na frequência dos sintomas, idade de início ou duração da doença entre os grupos, os pacientes com asma associada à UC apresentaram pior controle da asma, evidenciado por escores mais baixos no Asthma Control Test, bem como maiores taxas de positividade para IgE total e IgE específica para ácaro da poeira doméstica. Além disso, a IgG4 específica para ovo mostrou a maior taxa de positividade severa nesse grupo. Esses achados sugerem que a comorbidade de UC em pacientes asmáticos está associada a uma

maior severidade dos sintomas, intensificação da atividade imunológica e, consequentemente, pior controle da asma⁴⁰.

Zahava Vadasz et al. conduziram um estudo prospectivo durante um ano, avaliando 110 pacientes com asma, 95 pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) e 100 indivíduos saudáveis (grupo controle), com o objetivo de investigar a incidência de urticária em pacientes asmáticos e de asma em pacientes com UCE. Os resultados revelaram que 23,6% dos pacientes com asma apresentaram episódios de urticária, valor significativamente superior aos 2% observados no grupo controle ($p < 0,0001$). Além disso, os episódios de urticária foram mais frequentes em pacientes com asma que apresentaram testes cutâneos positivos, ocorrendo predominantemente durante exacerbações sazonais. Em contrapartida, a incidência de asma em pacientes com UCE foi de 10,5%, semelhante àquela registrada na população controle. Esses achados sugerem que, embora a urticária aguda seja comum em pacientes com asma – especialmente durante exacerbações sazonais –, a UCE não está associada a um aumento na incidência de asma⁴¹.

Atualmente o uso de biológicos como omalizumabe e dupilumabe apresentam indicação para o tratamento da urticária crônica espontânea, permitindo assim controle da asma concomitantemente³⁸.

Alergia alimentar

A prevalência da alergia alimentar tem aumentado em todo o mundo, o que a torna um problema de saúde pública. Responde por parte das reações adversas a alimentos, tem início geralmente precoce e suas manifestações clínicas variadas dependem dos mecanismos imunológicos envolvidos (IgE, não IgE ou misto). A identificação das variadas formas clínicas de apresentação, aliada à aquisição de novos métodos laboratoriais, possibilitaram a realização do diagnóstico etiológico de modo mais preciso, sobretudo quanto à reatividade cruzada entre alimentos e mesmo na identificação de marcadores indicativos de formas clínicas transitórias, persistentes e quadros mais graves. Os sintomas respiratórios de alergia alimentar mediados por IgE podem envolver o trato respiratório superior e inferior, porém raramente surgem como sintomas isolados. Manifestações respiratórias isoladas e recorrentes, em princípio não devem suscitar



suspeita de etiologia alimentar, e causas mais prevalentes como alergias respiratórias devem ser consideradas⁴².

A asma e a alergia alimentar são duas doenças alérgicas complexas com prevalência crescente na infância. Ambas compartilham fatores de risco, incluindo história familiar atópica, dermatite atópica, sensibilização a alérgenos e vias inflamatórias do tipo 2. Diversos estudos demonstraram que, em crianças com alergia alimentar, o risco de desenvolver asma, especialmente na primeira infância, é elevado. A ingestão de alérgenos alimentares ou a inalação de alérgenos em aerossol pode induzir sintomas respiratórios, como broncoespasmo. Pacientes que apresentam ambas as condições têm um risco aumentado de exacerbações graves da asma, hospitalizações e mortalidade. O manejo atual da hipersensibilidade alimentar clínica envolve, principalmente, a evitação dietética dos alérgenos alimentares e o uso de adrenalina autoinjetável em casos de reações graves. A asma mal controlada limita a prescrição de imunoterapia oral para alimentos, a qual surgiu como uma alternativa terapêutica para o tratamento da alergia alimentar. Terapias biológicas, eficazes na asma grave, têm sido exploradas para o tratamento da alergia alimentar. O omalizumabe melhora o controle da asma e, isoladamente ou em combinação com a imunoterapia oral, aumenta o limiar de tolerância aos alérgenos. Compreender a interação entre asma e alergia alimentar é crucial para desenvolver abordagens terapêuticas bem-sucedidas e melhorar os resultados clínicos dos pacientes⁴³.

Diane Pelletier de Chambure et al. conduziram um estudo transversal em um único centro, no Hospital Universitário de Lille, com o objetivo de aprofundar a compreensão da relação entre asma alérgica e alergia alimentar em adultos. A pesquisa avaliou a frequência e o fenótipo da alergia alimentar em pacientes com asma alérgica, comparando-os com indivíduos saudáveis e com pacientes que apresentavam apenas alergia alimentar. Os participantes foram pareados por idade e sexo, e foram coletados dados clínicos, funcionais e biológicos, permitindo a análise de desfechos relevantes, como controle dos sintomas asmáticos, a ocorrência de exacerbações graves e a função pulmonar (medida pelo VEF1). Os resultados revelaram que a prevalência de alergia alimentar foi significativamente maior entre os pacientes com asma alérgica, com um padrão predominante de sensibilização cruzada entre alimentos e aeroalérgenos, especialmente envolvendo o pólen de bétula. Além disso, os pacientes com asma alérgica



e alergia alimentar apresentaram uma maior incidência de exacerbações graves da asma, sugerindo que a presença de alergia alimentar pode modular negativamente os desfechos clínicos da asma. Estes achados ressaltam a importância do reconhecimento e manejo adequado da alergia alimentar em adultos com asma, bem como a necessidade de estratificar os pacientes com base em biomarcadores e perfis de sensibilização para orientar terapias mais direcionadas⁴⁴.

Esofagite Eosinofílica

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença crônica induzida por alérgenos, mediada por resposta imune do tipo 2, que se manifesta por sintomas de disfunção esofágica e por um infiltrado predominante de eosinófilos no esôfago. Observa-se um aumento acentuado na incidência e prevalência dessa condição, provavelmente decorrente da interação entre fatores ambientais e alterações genéticas e epigenéticas⁴⁵.

A EoE e asma frequentemente ocorrem como condições comórbidas em crianças e adultos, associadas a outras manifestações da diátese atópica. Essas duas doenças apresentam uma patofisiologia similar, impulsionada pelas respostas das células T helper 2, e compartilham estratégias terapêuticas comuns, como o uso de corticosteroides sistêmicos e terapias biológicas direcionadas contra citocinas. A revisão da literatura indica que a asma é frequentemente uma condição comórbida na EoE em ambos os grupos etários; contudo, a relação entre EoE e asma ainda permanece pouco caracterizada, tanto mecanisticamente quanto clinicamente. EoE e asma costumam compartilhar várias condições comórbidas, tais como rinite alérgica e doença do refluxo gastroesofágico, e o manejo adequado dessas condições pode melhorar ou manter o controle de ambas as doenças. Assim como na asma, pacientes com EoE frequentemente apresentam elevações em marcadores séricos de atopia, incluindo níveis elevados de IgE, contagens periféricas de eosinófilos e citocinas relacionadas às células T helper 2. Acredita-se que a doença do refluxo gastroesofágico afete a asma por meio de microaspirações, hiperresponsividade das vias aéreas e aumento do tônus vagal, e a compreensão da relação entre refluxo gastroesofágico e EoE ainda está em evolução, mas parece ser bidirecional e interativa.

Em termos de tratamento, classes semelhantes de medicamentos têm sido utilizadas tanto na EoE quanto na asma, como por exemplo corticosteróides e

dupilumabe. Em crianças e adultos, a remissão da EoE pode ser alcançada com a evitação de alimentos desencadeadores, além do uso de corticosteroides e terapias biológicas. O controle da asma é geralmente obtido com corticosteroides inalatórios, embora terapias biológicas estejam sendo progressivamente empregadas em subgrupos graves da doença. É necessário realizar estudos clínicos aprofundados para compreender melhor a relação entre asma, EoE e sua interação com outras doenças alérgicas. A identificação de mecanismos compartilhados pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. A revisão a seguir examina a literatura existente sobre prevalência, comorbidades comuns, abordagens terapêuticas potenciais, e identifica lacunas no conhecimento e direções futuras⁴⁶.

Discussão

O termo “comorbidades” pode designar doenças que se desenvolvem concomitantemente; entretanto, seu uso predominante enfatiza a interação mútua entre as enfermidades. Diversos estudos retrospectivos de base populacional, por meio de dados administrativos de saúde, demonstraram que os pacientes asmáticos apresentam taxas significativamente mais elevadas de comorbidades – tanto de origem pulmonar quanto extrapulmonar – quando comparados aos indivíduos com asma leve ou moderada e à população geral. Essa prevalência aumentada é especialmente notável em subgrupos, como mulheres mais velhas, ex-tabagistas e pacientes dependentes de prednisona⁴⁷.

Além do impacto negativo na qualidade de vida, as comorbidades agravam os desfechos clínicos e elevam substancialmente o ônus socioeconômico da asma. Por exemplo, o Finnish Nationwide Allergy Barometer Survey indicou que o custo anual do manejo de pacientes com asma e multimorbidade é, em média, 28% superior ao observado em pacientes com asma isolada⁴⁸.

Recentemente, a asma passou a ser compreendida não como uma doença isolada, mas como uma síndrome de multimorbidade. Essa perspectiva é particularmente relevante na asma grave, que frequentemente se enquadra no espectro do endotipo T2-alta, caracterizado pela predominância de uma resposta inflamatória mediada por citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, produzidas por células T helper 2. Esse fenótipo pode ser identificado pelo aumento da fração exalada de óxido nítrico e pela elevação dos

eosinófilos presentes no sangue ou no escarro. Estimativas recentes apontam que aproximadamente 83,8% dos pacientes com asma grave apresentam o padrão T2-alto⁴⁹.

A presença de comorbidades na asma é clinicamente relevante, pois cada condição adicional está associada a uma redução significativa na qualidade de vida e influencia diretamente os desfechos e o manejo terapêutico. No entanto, diferenciar entre uma comorbidade que contribui ativamente para a fisiopatologia da asma e uma condição coexistente que não exerce esse efeito pode representar um desafio para os clínicos. Independentemente disso, a identificação precisa e o tratamento adequado são fundamentais para o controle global da doença⁵⁰.

Em estudos internacionais, como o realizado com dados do Registro Internacional de Asma Grave de 22 países, foram identificadas 30 comorbidades em pacientes com asma grave, dos quais quase 70% apresentaram pelo menos uma comorbidade associada ao perfil do tipo 2. Nesse estudo, as comorbidades foram categorizadas em três grupos: (1) aquelas potencialmente relacionadas ao tipo 2; (2) as associadas ao uso de corticosteroides orais; e (3) aquelas que mimetizam ou agravam os sintomas da asma. Entre as comorbidades do tipo 2 – foco do presente trabalho –, destacam-se a rinite alérgica (49%), a rinosinusite crônica (46%), a polipose nasal (21%), o eczema ou a dermatite atópica (10%), a urticária (3,5%), a alergia alimentar (3,3%), a sensibilidade à aspirina (1,6%) e a esofagite eosinofílica (0,52%)⁴.

Deste modo, o conhecimento da existência das condições associadas a inflamação T2 fornece novas concepções sobre o manejo da asma e suas multimorbidades (Figura 2).

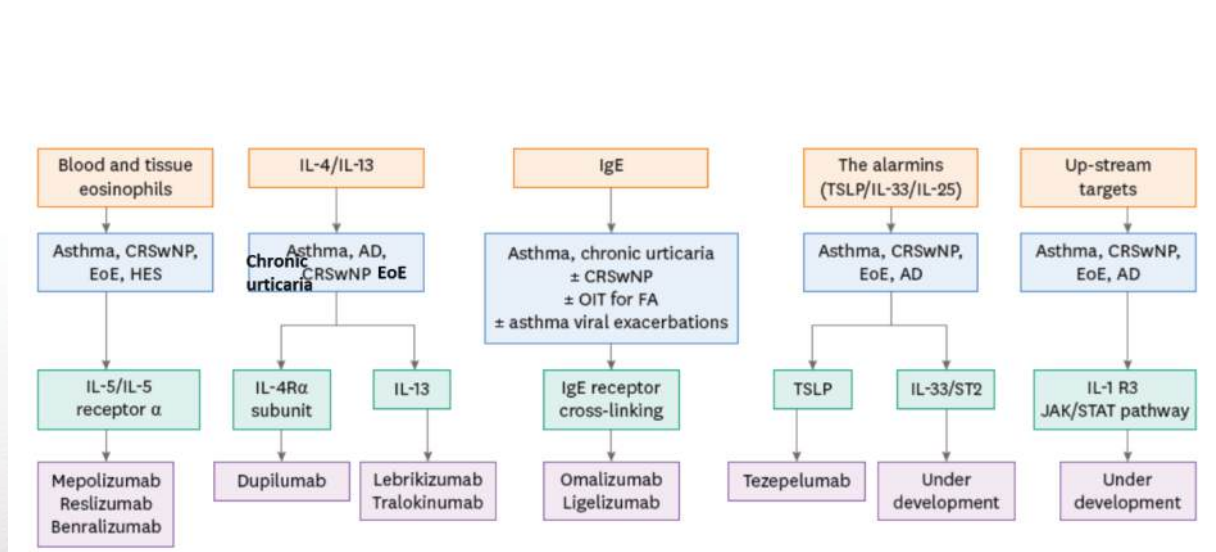


Figura 2. Sistematização do uso de biológicos baseada em multimorbidades. Modificado de Agache et al, 2020⁵¹. AD, atopic dermatitis; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EoE, eosinophilic esophagitis; FA, food allergy; HES, hypereosinophilic syndrome; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; IL-4R α , interleukin-4 receptor α chain; JAK, Janus-activated kinase; OIT, oral immunotherapy; STAT, signal transducer and activator of transcription; TSLP, thymic stromal lymphopoietin.

Conclusão

As evidências corroboram a alta prevalência e o impacto significativo das comorbidades inflamatórias do tipo 2 em pacientes com asma grave. Essa realidade reforça a necessidade de uma abordagem integral no manejo da asma, que inclua a avaliação sistemática e o tratamento adequado tanto da doença quanto das condições associadas. O reconhecimento dos desafios impostos pelo fenótipo T2-alto é fundamental para otimizar o controle da asma, reduzir o ônus socioeconômico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, a complexa inter-relação entre a asma e suas comorbidades demanda a integração de esforços clínicos e de pesquisa, com o objetivo de elucidar os mecanismos patogênicos envolvidos e embasar estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas para essa população.

Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Disponível em: <https://ginasthma.org>.
2. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Carlsten C, Tavakoli H, Rousseau R, Tan WC, et al. The impact of comorbidities on productivity loss in asthma patients. *Respir Res*. 2016;17(1):106.
3. Chen W, Lynd LD, FitzGerald JM, Marra CA, Balshaw R, To T, et al. Excess medical costs in patients with asthma and the role of comorbidity. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1584–1592.
4. Scelo G, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, Murray R, Martin N, Menzies-Gow AN, et al. Analysis of comorbidities and multimorbidity in adult patients in the International Severe Asthma Registry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Jan;132(1):42-53.
5. Nadeau M, Boulay ME, Milot J, Lepage J, Bilodeau L, Maltais F, et al. Comparative prevalence of co-morbidities in smoking and non-smoking asthma patients with incomplete reversibility of airway obstruction, non-smoking asthma patients with complete reversibility of airway obstruction and COPD patients. *Respir Med*. 2017;125:82-88.
6. Kauppi P, Linna M, Jantunen J, Martikainen JE, Haahtela T, Pelkonen A, et al. Chronic comorbidities contribute to the burden and costs of persistent asthma. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:819194.
7. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (S Paulo)*. 2009;64(8):769–773.
8. Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*. 2012 Jul 27;337(6093):431-435.
9. Hassoun D, Malard O, Barbarot S, Magnan A, Colas L. Type 2 immunity-driven diseases: Towards a multidisciplinary approach. *Clin Exp Allergy*. 2021 Dec;51(12):1538-1552.
10. Cruz ÁA, Bousquet J. Rhinitis Phenotypes Based on Multimorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Jun;12(6):1487-1489.
11. Gaffin JM, Castro M, Bacharier LB, Fuhlbrigge AL. The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Feb;10(2):397-408.
12. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:187-90.
13. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, Babineau DC, Wood RA, Cohen RT, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1003-1011.e10.
14. Sole D, Kuschnir FC, Pastorino AC, et al. V Brazilian Consensus on Rhinitis -2024. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2025 Jan-Feb;91(1):101500.

15. Corren J, Manning BE, Thompson SF, et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:415-419.
16. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:57-62.
17. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:636-642.
18. Maselli DJ, Sherratt J, Adams SG. Comorbidities and multimorbidity in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2025 May 1;31(3):270-278.
19. Busse WW, Maspero JF, Lu Y, et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:565-576.
20. Dortas SD Jr, Victoria de Oliveira Martins B, Chagas da Cruz F, Cardoso de Macêdo Cruz K, Silva Oliveira E, Elabras Filho J, et al. Assessing chronic rhinosinusitis with nasal polyps severity by JESREC algorithm. 2023;1:49-54.
21. Speth MM, Liu DT, Besser G, Sedaghat AR. Chronic rhinosinusitis and asthma: epidemiology, pathophysiology, morbidity, treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2025 Feb 1;33(1):1-6.
22. Diretriz brasileira para o uso dos biológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal - Atualização 2024. Disponível em: <https://aborlccf.org.br/wp-content/uploads/2024/03/Consenso-Imunobiologicos-2024.pdf>
23. Elahi S, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Clinical and mechanistic advancements in aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Mar 18:S0091-6749(25)00293-3.
24. Junior SDD, Pires GV. Asma induzida por Aspirina. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2006;29(4):161-166.
25. Imam KH, Woessner KM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease: diagnosis and current management. *Pol Arch Intern Med*. 2023 Sep 29;133(9):16544.
26. Oykman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1286-1295.
27. Agarwal R, Nath A, Aggarwal NA, Gupta D, Chakrabarti A. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India. *Mycoses*. 2010;53:138-43.
28. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, Garg M, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J*. 2024 Apr 4;63(4):2400061.

29. Serpa FS, Wandalsen GF, Valle SOR, Machado AS, França AT, Cruz ÁA, et al. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA): guia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e manejo. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2024;8(3):189-212.
30. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma-immunological imbalance and beyond. *Asthma Res Pract.* 2021 Dec 15;7(1):16.
31. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1251-8.e23.
32. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):46-55.
33. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschendorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun.* 2015;6:8804.
34. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014;69(1):17-27.
35. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):565-9.
36. de Boer GM, Tramper-Stranders GA, Houweling L, van Zelst CM, Pouw N, Verhoeven GT, et al. Adult but not childhood onset asthma is associated with the metabolic syndrome, independent from body mass index. *Respir Med.* 2021;188:106603.
37. Wan J, Wang S, Shin DB, Syed MN, Abuabara K, Lemeshow AR, et al. Incident Asthma, Asthma Exacerbations, and Asthma-Related Hospitalizations in Patients With Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Nov 14;12(2):421-430.e1.
38. Dias GAC, Agondi RC, Brandão LS, Mansour E, Santos PFAM, Campinhos FL, et al. Atualização do Guia Prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o Diagnóstico e Tratamento da Urticária baseado na diretriz internacional. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2024;8(2):91-115.
39. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primer.* 2022;8:61.
40. Du Y, Yang B, Yao W, Ge L, Fan Q, Wang H. Clinical and Immunological Features of Bronchial Asthma Comorbid Chronic Urticaria: A Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2025;186(2):133-141.
41. Vadasz Z, Kessel A, Hershko AY, Maurer M, Toubi E. Seasonal Exacerbation of Asthma Is Frequently Associated with Recurrent Episodes of Acute Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(4):263-6.
42. Oliveira LCL, Silva LR, Franco JM, Watanabe AS, Júnior ABP, Capelo A, et al. Atualização em Alergia Alimentar 2025: posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2025;9(1):5-96.

43. Cunico D, Gianni G, Scavone S, Buono EV, Caffarelli C. The Relationship Between Asthma and Food Allergies in Children. *Children (Basel)*. 2024 Oct 26;11(11):1295.
44. Pelletier de Chambure D, Fry S, Chenivresse C. Association between the presence of food allergy and asthma outcomes in allergic asthmatic adults: A case-control study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Jun;12(6):1652-1654.
45. Dellon ES, Muir AB, Katzka DA, Shah SC, Sauer BG, Aceves SS, Furuta GT, Gonsalves N, Hirano I. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2025 Jan 1;120(1):31-59.
46. Durrani SR, Mukkada VA, Guilbert TW. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Aug;55(1):56-64.
47. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Apr 28;132(4):16250.
48. Jantunen J, Haahtela T, Salimäki J, Linna M, Mäkelä M, Pelkonen A, Kauppi P. Multimorbidity in Asthma, Allergic Conditions and COPD Increase Disease Severity, Drug Use and Costs: The Finnish Pharmacy Survey. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):273-280.
49. Wechsler ME, Scelo G, Larenas-Linnemann DES, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, et al. Association Between T2-related Comorbidities and Effectiveness of Biologics in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Feb 1;209(3):262-272.
50. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J*. 2022 Sep 7;60(3):2101585.
51. Agache I, Cojanu C, Laculiceanu A, Rogozea L. Critical Points on the Use of Biologics in Allergic Diseases and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020 Jan;12(1):24-41.

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



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

Resumo

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} Segundos 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 de 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 eletr nico 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 cessat o 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   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

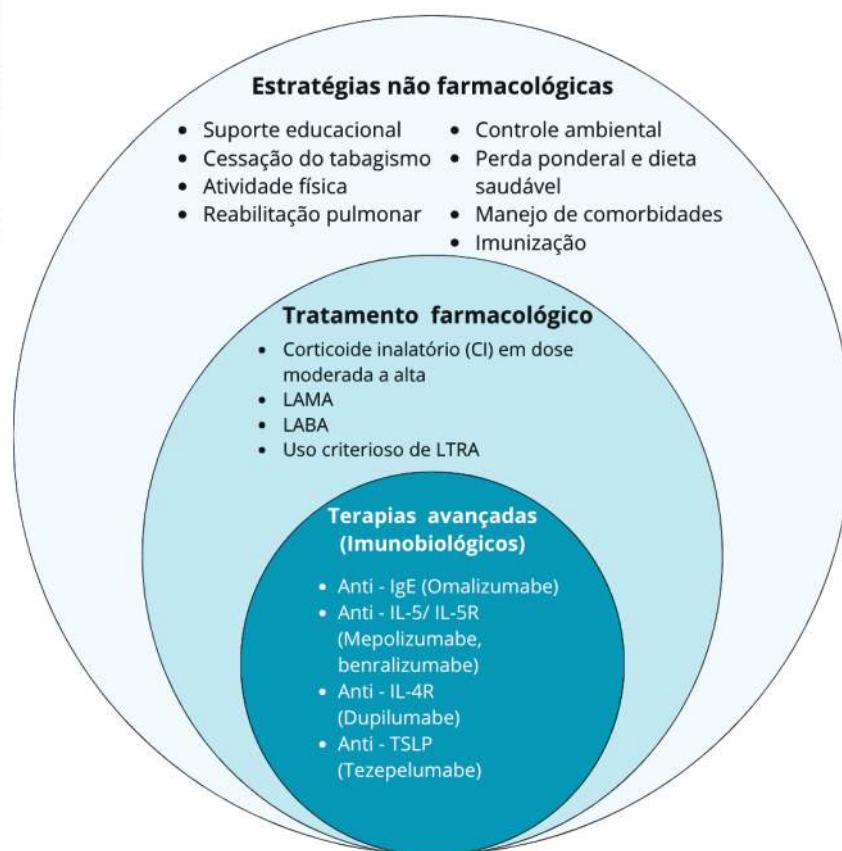
Multimorbidades são frequentes na asma e, quando não manejadas adequadamente, agravam os sintomas, dificultam o controle, reduzem a qualidade de vida, aumentam o uso de serviços de saúde e o risco de efeitos adversos dos medicamentos.

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 ≥ 25 ppb em adultos e Eos $\geq 150\text{--}300$ cél/ μL identificam subgrupos com maior risco de exacerbações e ganho funcional significativo após início ou incremento da dose de CI.⁴². Níveis persistentemente baixos (FeNO $< 20\text{--}25$ ppb e Eos < 150 cél/ μL) 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 parasitoses, 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 laringeos 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 metabólica 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 hipocalcemia 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 tiotrópio foi aprovado no Brasil para uso em asmáticos, por via inalatória, na dose de 5 mcg ao dia. Evidências sugerem que a associação de tiotrópio 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 prever 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 (ClCr<30ml/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 são aconselhadas 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, Sözüer 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
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, Lemièrre 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, Braidó 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/UMEC/VI) 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. Agustí 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.

Imunobiológicos na asma grave: - presente e perspectivas futuras

Biologics in severe asthma: present and future perspectives



Alexandre Pinto Cardoso¹

José Elabras Filho²

¹ MD/PhD Integrante do Programa de Asma Grave IDT UFRJ ;Diretor do Instituto de Doenças do Tórax IDT /UFRJ

² Professor Associado de Imunologia Clínica da FM- UFRJ ; Médica Pneumologista do IDT/UFRJ

E-mail: alexandrecardoso@hucff.ufrj.br

Resumo

A asma é considerada grave se continuar não controlada apesar da terapêutica convencional ótima, caracterizada por um mau controle dos sintomas, exacerbações frequentes e aumento da exposição a corticosteróides sistêmicos. Isto tem um impacto significativo na morbimortalidade e na utilização dos recursos de saúde.

Os recentes avanços na compreensão da heterogeneidade da asma e da imunopatogênese têm ajudado a delinear a terapia de precisão da doença. A descoberta destas vias levou ao desenvolvimento de terapias biológicas altamente eficazes. Os biológicos para asma atualmente disponíveis visam imunoglobulina E, interleucina (IL)-5/IL-5R α , IL- 4R α e linfopoietina estromal tímica. A identificação de fenótipos específicos de asma, utilizando biomarcadores facilmente mensuráveis, abriu caminho para o manejo personalizado e preciso da asma. As terapias biológicas desempenham um papel significativo na redução das exacerbações, hospitalizações e na necessidade de manutenção de esteróides sistêmicos, melhorando também a qualidade de vida em pacientes com asma grave. Vários estudos nos dizem que vamos viver uma nova era.

Palavras Chave: Asma Grave, Imunobiológicos.

Abstract

Asthma is considered severe if it remains uncontrolled despite optimal conventional therapy, characterized by poor symptom control, frequent exacerbations and increased exposure to systemic corticosteroids. This has a significant impact on morbidity, mortality and healthcare resource utilisation. Recent advances in the understanding of asthma heterogeneity and immunopathogenesis have helped delineate precise disease pathways. The discovery of these pivotal pathways has led to the development of highly effective biologic therapies. Currently available asthma biologics target immunoglobulin E, interleukin (IL)-5/IL-5R α , IL- 4R α and thymic stromal lymphopoietin. Identification of specific asthma phenotypes, utilising easily measurable biomarkers, has paved the way towards personalised and precision asthma management.

Biologic therapies play a significant role in reducing exacerbations, hospitalisations and the need for maintenance systemic steroids, while also improving the quality of life in patients with severe asthma. The evidence for their clinical efficacy comes from



randomised controlled trials (RCTs), extension studies, metanalyses and real-world data. Many trials tell us a new era came soon.

Keywords: Severe Asthma; Imunobiologics.





Introdução

Avanços na compreensão da heterogeneidade e imunobiologia da asma levaram ao reconhecimento de dois principais fenótipos inflamatórios: tipo 2 (T2)-alto e (T2)-baixo. Enquanto a inflamação na asma T2-alta é mediada por interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 e caracterizada por biomarcadores T2 elevados (eosinófilos sanguíneos/escarro, nível de imunoglobulina E (IgE) e óxido nítrico expirado fraccionado (FENO), a asma T2-baixa pode ser neutrofílica ou paucigranulocítica [1, 2].

Embora a asma grave afete menos de 10% dos asmáticos, é responsável pela maioria dos custos de morbidade e saúde [3-4]. Atualmente estão disponíveis quatro classes de terapias biológicas para asma grave, visando a IgE, a via IL-5, o receptor de IL-4 (IL-4R) e a linfopoietina estromal tímica (TSLP) [1, 5]. As terapêuticas biológicas são eficazes na redução das exacerbações, na utilização de recursos de cuidados de saúde (HCRU) sigla inglesa, na dependência de corticosteróides orais de manutenção (mOCS) sigla inglesa e na melhoria da qualidade de vida (QoL).

Iremos abordar em ordem cronológica de chegada para a prescrição médica.

Terapia anti-IgE: Omalizumab

A asma alérgica mediada por IgE é um subgrupo de asma alta em T2 caracterizado por um aumento dos sintomas devido à exposição a aeroalérgenos e representa aproximadamente 70% de toda a asma [2]. As citocinas T2, IL-4 e IL-13, promovem a troca de classe de células B específicas de alérgenos para produzir anticorpos IgE, que então se ligam a receptores de alta afinidade (FcεRI) em mastócitos e basófilos.

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, recombinante (mAb) IgG1k que se liga ao fragmento Fc de IgE e reduz os níveis de IgE livre no soro, inibe a ligação de IgE a FcεRI e reduz a expressão de FcεRI nas células alvo.

O Omalizumab foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2003 para o tratamento da asma alérgica grave.

Atualmente está aprovado para uso em indivíduos com 6 anos ou mais e administrado por via subcutânea a cada 2 ou 4 semanas. A dose baseia-se no peso corporal e no nível sérico total de IgE (30–700 UI·mL⁻¹ nos EUA e 30–1500 UI·mL⁻¹ na UE para adultos) com um intervalo de dose mais elevado aprovado na UE. O Omalizumab também é aprovado para o tratamento de rinossinusite crônica com polipose nasal (CRSwNP), alergia alimentar mediada por IgE (apenas nos EUA) e urticária espontânea crônica.





A terapêutica com omalizumab foi associada a uma redução relativa da taxa de exacerbação da asma (AER) de 25–61%, melhoria da QV relacionada com a doença e uma redução do risco no HCRU de 44%, enquanto também reduziu a dose de corticosteróide inalatório (ICS) de forma estatisticamente significativa ao longo de 1 ano [6].

O omalizumab está em uso clínico global há mais de duas décadas e a RWE ensaios clínicos de vida real confirmam a segurança a eficácia de ensaios clínicos randomizados. [7].

Um estudo prospectivo do registo de gravidez (EXPECT) de 250 mulheres grávidas com asma expostas a omalizumab não encontrou diferença na prevalência das principais anomalias congénitas quando comparadas com controlos pareados [8]. Os dados adicionais de registos e de notificações pós-comercialização também são tranquilizadores e não sugerem um risco aumentado de anomalias congénitas maior, aborto ou prematuridade.

Os preditores de resposta ao omalizumab incluem história clínica de doenças alérgicas, asma de início da infância e CRSwNP, mas não níveis basais de IgE .

Terapia anti-IL-5/5r: Mepolizumab, Reslizumab E Benralizumab

A IL-5 é uma citocina chave que estimula o crescimento e a maturação dos eosinófilos na medula óssea, prolonga sua vida útil e desencadeia a ativação dos eosinófilos [9]. A ativação do eosinofílica resulta na liberação de leucotrienos e granulos tóxicos que, por sua vez, causam lesão tecidual e inflamação das vias aéreas.

Três biológicos visam a via IL-5 e são aprovados como terapêutica adjuvante para o tratamento da asma eosinofílica grave (AEE). Mepolizumab e reslizumab são mAbs que visam o ligante IL-5, enquanto benralizumab se liga à subunidade alfa de IL-5R (IL-5R α).

Mepolizumab

O mepolizumab é um mAb humanizado (IgG1k) que bloqueia a ligação da IL-5 à IL-5R expressa nas superfícies celulares dos eosinófilos e basófilos. O mepolizumab subcutâneo numa dose de 100 mg a cada 4 semanas em 2015 para o tratamento da asma grave. O mepolizumab está atualmente aprovado para utilização em indivíduos com 6 anos ou mais. Também é aprovado para o tratamento da RSCwNP, síndrome hipereosinofílica e granulomatose eosinofílica com poliangite. [9].

Estudos com foco na asma grave eosinofílica confirmaram a eficácia do mepolizumab [10-11]. A presença de inflamação eosinofílica foi determinada por um BEC ≥ 150 células· μ L⁻¹



na triagem ou ≥ 300 células $\cdot \mu\text{L}^{-1}$ dentro de 12 meses após a inscrição (um deles também usou FENO ≥ 50 ppb ou contagem de eosinófilos no escarro $\geq 3\%$).

Outro estudo investigou três doses diferentes de mepolizumab e demonstrou uma redução significativa da AER em 39–52%, retardando também o tempo até à primeira exacerbação quando comparado com placebo. Foi observado efeito semelhante para redução da exacerbação em outro estudo (47–53%).

O impacto clínico da interrupção do mepolizumab após utilização a longo prazo foi avaliado. Os doentes que interromperam o tratamento com mepolizumab sofreram uma deterioração do controle da asma e um aumento das exacerbações clinicamente significativas em comparação com os doentes que continuaram o tratamento biológico.

As características clínicas associadas a uma maior resposta ao mepolizumab incluem eosinófilos de escarro elevados, RSCcbPN como co-morbidade, maior frequência de exacerbação basal, idade de início mais tardia, índice de massa corporal mais baixo e menor dose de mOCS. Observou-se uma forte correlação entre o BEC basal e a eficácia do mepolizumab na AAE na análise post hoc dos dados de um estudo [12].

Eficácia na asma dependente de mOCS

Benralizumab

Benralizumab é um mAb (IgG1k) humanizado que visa o receptor de IL-5 expresso em eosinófilos e basófilos. A ausência de fucose no domínio Fc facilita a ligação aos receptores Fc γ RIII em células imunoefetoras, resultando em apoptose de eosinófilos através da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos. A US FDA e a EMA aprovaram benralizumab para o tratamento da SEA em 2017 e 2018, respectivamente. Benralizumab (30 mg) é administrado por via subcutânea de 4 em 4 semanas nas primeiras três doses seguidas de 30 mg de 8 em 8 semanas. Atualmente está aprovado para uso em indivíduos com 6 anos ou mais nos EUA e 18 anos ou mais na UE.

A eficácia e segurança do benralizumab na asma grave com eosinófilos elevados foi confirmada em dois ensaios de fase 3 controlados com placebo de grandes dimensões, avaliando as frequências de dosagem de 4 em 4 semanas e de 8 em 8 semanas [13]. Em um deles, o uso de benralizumab reduziu a AER em 45–51% em comparação com o placebo, dependendo do regime posológico.

O tratamento com benralizumab conduziu a uma melhoria do VEF1 desde o início do estudo, com uma melhoria mais elevada (até +160 ml) observada na frequência de administração de 8 em 8 semanas.

O estudos de extensão confirmaram ainda a eficácia e segurança a longo prazo do benralizumab durante até 5 anos . Notavelmente, a taxa AER manteve-se consistentemente baixa com a dosagem de cada 8 semanas em coortes BEC-alta e BEC-baixa em 0,56 e 0,65 por paciente-ano, respectivamente, comparáveis com os resultados iniciais do estudo. Esses achados enfatizam que nem todas as inflamações eosinofílicas das vias aéreas podem ser claramente identificadas através do CEB isoladamente . A melhoria da função pulmonar (alteração média do VEF1 em relação ao valor basal) também foi mantida durante todo o período de extensão em +364 ml na coorte de 8 em 8 semanas com uma BEC ≥ 300 células· μL^{-1} .

A rinite alérgica, a doença menos grave e o aumento do BEC ≥ 300 células· μL^{-1} foram identificados como preditores significativos para resposta completa ao tratamento com biológicos anti-IL5/5R

Eficácia na asma dependente de mOCS:

A eficácia poupadora de OCS do benralizumab foi sistematicamente avaliada no estudo de 28 semanas.

Um estudo aberto subsequente avaliou a segurança e a eficácia de um algoritmo rápido de redução da dose de mOCS individualizado que utiliza a monitorização da insuficiência supra-renal (IA) .

Perfil de segurança:

As taxas de EA para os doentes que receberam benralizumab em estudos de ECR e OLE foram baixas e mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, sem ocorrência nova ou inesperada de EA com exposição contínua, confirmando o seu excelente perfil de segurança [14]. A reação anafilática e pneumonia bacteriana ocorreram com uma frequência de <1%. As taxas de malignidade foram baixas com taxa de incidência semelhante observada nos períodos principais e de extensão com as coortes a cada 8 semanas.

Terapêutica anti-IL-4R: Dupilumab

A IL-4 facilita a troca isotópica de IgE em linfócitos B, enquanto a IL-13 induz a contração do músculo liso das vias aéreas e regula a óxido nítrico sintase em células epiteliais brônquicas, resultando em níveis elevados de FENO . O dupilumab é um mAb humanizado (IgG4) que inibe a sinalização de IL-4 e IL-13 através da ligação à subunidade IL-4R α partilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13.

Aprovado o dupilumab como um tratamento adjuvante para a AAE e a asma dependente do mOCS desde 2018 . Dupilumab é administrado por via subcutânea numa dose inicial de carga de 400-600 mg seguida de 200-300 mg de 2 em 2 semanas. A dose mais elevada é recomendada na asma grave dependente da OCS. Dupilumab está atualmente aprovado para idades iguais ou superiores a 6 anos com AAE. Outras indicações aprovadas incluem dermatite atópica, CRSwNP, prurigo nodularis e esofagite eosinofílica. [15].

A eficácia de dupilumab na asma eosinofílica moderada a grave foi demonstrada em 2 estudos com uma redução de 87% nas exacerbações . Seguiram-se três estudos importantes, nomeadamente QUEST e VENTURE,(pivotalis) que abriram o caminho para a aprovação do dupilumab como terapêutica adjuvante na AAE . No estudo QUEST, a terapêutica com dupilumab reduziu a AER em 52% e aumentou o VEF1 (+320 ml) em comparação com placebo. Maiores benefícios foram observados em pacientes com BEC basal mais elevada.

Preditores de resposta:

Um BEC basal mais elevado (≥ 300 células· μL^{-1}) previu maior eficácia no estudo QUEST. A análise post hoc deste estudo encontrou um aumento da eficácia clínica de dupilumab em doentes com FENO basal elevada . Observou-se uma redução maior das exacerbações graves com FENO ≥ 50 ppb (70% versus 23% em FENO < 25). Esse efeito foi independente do BEC.

Eficácia na asma dependente de mOCS:

O tratamento com Dupilumab foi associado a uma redução significativa da dose de mOCS (70% versus 42% de placebo) enquanto melhorava o controlo da asma e a função pulmonar (15-16).

Perfil de segurança:

Observou-se eosinofilia sanguínea emergente ao tratamento durante as semanas iniciais de terapêutica em 4% dos doentes que receberam dupilumab no estudo QUEST, que se resolveu na semana 24. OBEC excedeu 3000 células· mL^{-1} em 1,2% dos pacientes atribuídos ao dupilumab. Os mecanismos e implicações clínicas da eosinofilia emergente ao tratamento não são bem compreendidos e necessitam de mais estudos. Um mecanismo proposto envolve o bloqueio do tráfico de tecidos eosinófilos por inibição das moléculas de adesão reguladas pela IL4. BEC > 1500 células· mL^{-1} foi um critério de exclusão para o estudo QUEST e a Global Initiative for Asthma (GINA) recomenda evitar dupilumab em pacientes com BEC ≥ 1500 células· mL^{-1} [130]. Os EAs oculares incluindo ceratite, conjuntivite e blefarite ocorreram com maior frequência com

dupilumab em estudos de dermatite atópica, mas dados agrupados de ECRs asmáticos não encontraram diferença significativa entre dupilumab e placebo [17].

Terapêutica anti-TSLP: Tezepelumab

O epitélio das vias aéreas, tradicionalmente pensado como uma barreira passiva, é agora reconhecido para desempenhar um papel ativo como condutor central de respostas imunes precoces e desreguladas a gatilhos externos, como agentes infecciosos, alérgenos e poluentes. Isso resulta em uma cascata inflamatória a jusante através de um grupo de citocinas epiteliais conhecidas como alarminas, incluindo TSLP, IL-33 e IL-25. Essas alarminas podem servir como alvos terapêuticos fundamentais tanto na asma T2 alta quanto na T2 baixa.

Tezepelumab é um mAb humano (IgG2 λ) que visa TSLP. A US FDA e a EMA aprovaram tezepelumab para o tratamento da asma grave (independentemente do estado T2) em 2021 e 2022, respectivamente. O tezepelumab está atualmente aprovado para utilização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos. A dose recomendada é de 210 mg por via subcutânea a cada 4 semanas. [18].

A eficácia de tezepelumab na asma grave foi estabelecida em dois ECRs, a terapêutica com tezepelumab reduziu a AER em 60-70% versus placebo, independentemente do valor basal BEC ou FENO, e melhorou o VEF1 (+ 120-150 ml), a pontuação dos sintomas de asma e as medidas de QV. Enquanto este foi um estudo de variação da dose, outro estudo NAVIGATOR utilizou uma dose fixa de 210 mg de tezepelumab a cada 4 semanas. A terapêutica com tezepelumab foi associada a uma redução relativa de 56% na taxa de exacerbações graves e este efeito manteve-se significativo em todos os valores basais do BEC.

Estudos de extensão e duplo-cego por até 2 anos, avaliou a segurança e eficácia de tezepelumab em asma grave não controlada [19]. O tratamento com tezepelumab resultou numa redução sustentada e clinicamente significativa da AER. O seguimento prolongado desta coorte mostrou benefícios persistentes da continuação do tratamento em comparação com a interrupção do tratamento após 2 anos.

Preditores de resposta:

Ao longo dos estudos clínicos, o tezepelumab reduziu a AER anual versus placebo em 58–68% na asma alérgica grave, 63–71% na AAE, 67–71% na asma grave alérgica e eosinofílica, 34–49% na asma baixa em T2 e 31–41% na asma dependente em mOCS. Embora estudos tenham demonstrado a eficácia de tezepelumab tanto na asma T2 alta como na T2 baixa, observou-se maior eficácia clínica em pacientes com BEC e FENO basais mais elevados. Terapêutica com

tezepelumab diminuição dos eosinófilos submucosos das vias aéreas em comparação com placebo no estudo de broncoscopia CASCADE, mas não afetou outros tipos de célula]. Tezepelumab reduziu a hiper-responsividade das vias aéreas ao manitol, ao lavado subepitelial e broncoalveolar eosinófilos, e mostrou tendência à redução das mastócitos dos tecidos das vias aéreas no estudo UPSTREAM.

Eficácia na asma dependente de mOCS:

Um estudo avaliou a eficácia de tezepelumab na asma dependente de mOCS [20]. Embora a terapêutica com tezepelumab não tenha resultado numa redução significativa da dose de mOCS para a população em geral, foi observada uma melhoria em doentes com $BEC \geq 150$ células·mL⁻¹

O tezepelumab foi bem tolerado nos estudos acima mencionados, com um perfil de segurança favorável em termos de EAs e EAS globais, em comparação com o placebo

Faltam dados de segurança para a utilização de tezepelumab na gravidez em seres humanos.

Desafios e perspectivas para o uso dos imunobiológicos vigentes

Apesar dos inúmeros avanços com os imunobiológicos já utilizados, há uma necessidade urgente de biomarcadores que prevejam com precisão a resposta terapêutica (biomarcadores preditivos) e de marcadores da resposta precoce à terapia (biomarcadores de monitoramento). As respostas aos agentes biológicos são diferentes, variando de uma resposta excelente a nenhuma resposta. Como as terapias biológicas têm elevado custo, o uso direcionado desses anticorpos em pacientes com maior probabilidade de se beneficiar deles levaria a benefícios garantidos. Perfis moleculares podem prever a eficácia do tratamento, melhor do que biomarcadores tradicionais como eosinófilos no sangue ou óxido nítrico exalado fracionado (FeNO). Pesquisas sobre biomarcadores não invasivos como a bromotirosina urinária estão em andamento. Esse biomarcador, que resulta da degranulação de eosinófilos, tem sido associado a exacerbações de asma e pode fornecer um método não invasivo para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento, particularmente em populações pediátricas.

Novas formas para administrar o tratamento poderão ser implementadas. Os pacientes poderão se beneficiar da combinação de múltiplos imunobiológicos. A administração por via inalatória já está sendo testada para um anticorpo anti-TSLP (ecleralimab), o que pode levar a uma melhor adesão, efetividade, e redução de efeitos adversos sistêmicos, permitindo seu uso inclusive em pacientes com asma leve.



Várias outras questões também precisam ser discutidas. Qual seria o risco de imunogenicidade dos anticorpos monoclonais em pacientes com asma grave? O desenvolvimento de anticorpos anti-drogas poderia prejudicar a sua eficácia? Por quanto tempo os pacientes com asma grave precisam ser tratados com agentes biológicos? Há necessidade de estudos de longo prazo que investiguem o efeito dos agentes no curso da doença, como uma mudança no endótipo de asma subjacente, ou talvez mesmo com melhora da gravidade da asma ou remissão da mesma, para definir a possibilidade de interrupção e o tempo de duração do seu tratamento. Além destas questões, mais dados são necessários sobre a eficácia e segurança das terapias biológicas em populações especiais como crianças, adolescentes e mulheres grávidas².

Ainda existem barreiras em relação ao uso dos imunobiológicos na Asma. Os pacientes muitas vezes, tem desconhecimento destes medicamentos, com acesso limitado aos mesmos, podendo inclusive ter medo de iniciar novos tratamentos ou resistência a mudanças terapêuticas. Já os médicos também podem ter limitação de conhecimentos específicos, adesão somente à tratamentos já conhecidos, e dificuldades na seleção de pacientes, e nas justificativas e prescrições dos medicamentos. Para aumentar o acesso a terapias biológicas, os esforços devem se concentrar na educação do paciente e do médico, simplificando os processos e o fluxo para obtenção destes medicamentos, o que otimizaria o acesso e levaria aos diversos benefícios para os pacientes com asma grave. Equipes multidisciplinares para o manejo da Asma Grave, nas quais os próprios pacientes participam e se envolvem, podem desempenhar um papel crucial neste processo. O envolvimento dos pacientes é fundamental, pois sua experiência em primeira mão com a condição pode oferecer *insights* valiosos que levam a melhores resultados no tratamento. Plataformas de pacientes são especialmente úteis neste contexto. Essas plataformas permitem que os pacientes compartilhem conhecimento, troquem experiências e forneçam suporte entre si, promovendo uma abordagem mais centrada nos próprios pacientes.

Novos alvos terapêuticos na mira

O aprofundamento do estudo dos mecanismos ou endotipos relacionados à patogênese inflamatória da Asma traz novas perspectivas de alvos terapêuticos para novos imunobiológicos. Mais recentemente tem sido destacados como possíveis alvos terapêuticos: a IL-33, a IL-23, a IL-25, a TL1A, o receptor DR3, CRTH2, PM431, e outros. [21,22].

A IL-33 atua como indutora da imunidade adaptativa Th2 e transmite sinais por meio da proteína ST2 relacionada ao receptor de IL-1 para facilitar a liberação de quimiocinas e citocinas associadas à inflamação T2. Além disso, a IL-33 desempenha um papel crucial na sobrevivência e ativação de eosinófilos. Níveis elevados de IL-33 foram significativamente observados em





biópsias de vias aéreas de indivíduos com asma grave¹. Junto com a IL-25 cooperam com a TSLP na ativação de ILC2 e Th2⁵. A IL-33 em conjunto com seu receptor ST2, atuam em sinergia com a TSLP na promoção de respostas imunes/inflamatórias do tipo 2 e induziriam hiper-responsividade das vias aéreas por meio da liberação de IL-13 pelas ILC2 e mastócitos. [23,24].

Já a IL-23, é um tipo de citocina heterodimérica implicada na patogênese da asma, tendo níveis séricos elevados em pacientes asmáticos e tendo associação com a extensão do comprometimento pulmonar. A IL-23 pode estimular a proliferação de células Th17 e recrutar neutrófilos, promovendo, direta ou indiretamente, a diferenciação de células Th17 e a liberação de interleucina-17. Além disso, induz a proliferação de células estruturais das vias aéreas (por exemplo, fibroblastos e células musculares lisas das vias aéreas), contribuindo para o remodelamento das vias aéreas. A interleucina-23 também promove a produção de citocinas Th2 e a inflamação eosinofílica. [24].

Outro novo alvo terapêutico é o TL1A, um membro da superfamília de ligantes do TNF. Ele se liga ao receptor DR3, que é constitutivamente expresso em baixos níveis nas superfícies das células T, B e NK. Essa ligação é importante para respostas patológicas sustentadas do eixo T2. Seu bloqueio com anticorpos neutralizantes reduz a inflamação T2 através da redução de IL-4, IL-5 e IL-13. [25].

A molécula homóloga ao receptor quimiotático expressa em células Th2 (CRTH2) se liga à prostaglandina D2 (PGD2) e está envolvida na inflamação alérgica. Ela é expressa em eosinófilos, mastócitos e basófilos, que são células chave na resposta alérgica. Essa via apresenta um alvo potencial para novas terapias que poderiam modular a asma grave de forma mais eficaz, particularmente em pacientes com fenótipos específicos. [25,26].

Outra área promissora de pesquisa envolve os domínios de homologia 2 de Src de STAT5/6. PM-43I, uma molécula inibidora do domínio de homologia 2 de Src de STAT6, demonstrou potencial em estudos pré-clínicos. Este inibidor previne o recrutamento para o sítio de ancoragem de IL-4R α e a fosforilação de Tyr641, inibindo efetivamente a doença alérgica das vias aéreas dependente de STAT5 e STAT6 e até mesmo revertendo condições preexistentes em modelos murinos. [26].

Na asma grave tipo 2-baixa, que é caracterizada por inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica das vias aéreas, e está associada a idade avançada, asma de início na idade adulta, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão e maior resistência ao tratamento com glicocorticoides, vários mecanismos moleculares foram implicados, incluindo a participação de interleucina-6, CXCL8 (ligante 8 da quimiocina com motivo CXC), interleucina-17A, interleucina-23, interferon- γ , fator de necrose tumoral α , interleucina-33 e TSLP. [27]



Um levantamento recente, que avaliou milhares de documentos científicos publicados sobre possíveis alvos terapêuticos para o tratamento da Asma, revelou que a IL-13 é um dos alvos mais importantes citados na literatura, e já dispondo de medicamentos específicos aprovados no mercado. TNF, VEGFA e IL-18 foram os outros alvos principais identificados para serem explorados quanto ao benefício terapêutico na asma, mas que necessitam de mais estudos clínicos. HMOX1, ITGAM, DDX58, SFTPD e ADAM17 foram os principais novos alvos identificados na Asma, mas que precisam ser validados experimentalmente. [28].

Novos imunobiológicos: o que os “pipelines” nos reservam

Novos imunobiológicos já estão em fases avançadas de pesquisas. Se destacam na literatura o itepekimabe, o etokimabe, o astegolimabe, o IL-33 trap, e o brodalumabe.

O itepekimabe é um novo tipo de anticorpo monoclonal IgG4P, e direcionado à IL-33, e demonstrou potencial como uma nova opção de tratamento para pacientes com asma moderada a grave. Levou a uma redução sustentada na contagem de eosinófilos sanguíneos^{1,3}. Um recente ensaio clínico de fase 2 demonstrou que o itepekimabe, administrado por via subcutânea a pacientes com asma moderada a grave, na dosagem de 300 mg a cada 2 semanas por 12 semanas, melhorou o controle da asma, a função pulmonar e a qualidade de vida, além de reduzir a contagem de eosinófilos no sangue; este último efeito também foi observado quando itepekimabe foi administrado em associação com dupilumabe. Além disso, o itepekimabe diminuiu a FeNO, a eotaxina-4 plasmática, a IgE total sérica e a periostina; no entanto, tais efeitos foram inferiores aos provocados pelo dupilumabe isoladamente ou pela combinação itepekimabe-dupilumabe. [24,25].

Outro anticorpo anti-IL-33 é o etokimabe, cuja capacidade potencial de diminuir o número de eosinófilos no sangue está atualmente sob avaliação em um estudo de fase 2a realizado em indivíduos com asma eosinofílica grave. [29].

Diferentemente do itepekimabe e do etokimabe, o astegolimabe tem como alvo o receptor ST2 (supressão da tumorigenicidade 2 da IL-33. Injeções subcutâneas de 490 mg de astegolimabe, repetidas a cada 4 semanas durante 52 semanas, reduziram significativamente e com segurança a taxa anualizada de exacerbação da asma em adultos com asma grave. [22].

Fora do cenário de anticorpos monoclonais, uma proteína de fusão chamada IL-33 trap foi desenvolvida, originada da combinação dos domínios extracelulares do receptor ST2 com o co-receptor IL-1RAcP (proteína acessória do receptor de IL-1. Em particular, essa construção molecular neutraliza a IL-33 e inibe a inflamação alérgica das vias aéreas em modelos experimentais pré-clínicos. [23].

O brodalumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que tem como alvo o receptor de IL-17 (anti-IL-17AR), bloqueando a sua ligação com IL-25, IL-17A e IL-17F. Administrado a pacientes com asma moderada a grave, o brodalumabe não alterou os sintomas da asma nem a função pulmonar em toda a população do estudo. No entanto, este biológico melhorou o controle da asma em um pequeno subgrupo de indivíduos que se caracterizaram por uma acentuada reversibilidade ao broncodilatador. [29,30].

Referências

1. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy* 2022; 77:3538–3552.
2. McGregor MC, Krings JG, Nair P, et al. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433–445.
3. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, et al. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 564–572..
4. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896–902.
5. Schleich F, Bougard N, Moermans C, et al. Cytokine-targeted therapies for asthma and COPD. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 220193.
6. Buhl R. Anti-IgE: lessons from clinical trials in patients with severe allergic asthma symptomatic despite optimised therapy. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 73–77.
7. Hanania NA, Niven R, Chanez P, et al. Long-term effectiveness and safety of omalizumab in pediatric and adult patients with moderate-to-severe inadequately controlled allergic asthma. *World Allergy Organ J* 2022; 15: 100695.
8. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407–412.
9. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2020; 69: 178–186.
10. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.
11. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–1197.
12. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549–556.
13. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128–2141.
14. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 4381–4392.

15. Pavord ID, Bourdin A, Papi A, et al. Dupilumab sustains efficacy in patients with moderate-to-severe type 2 asthma regardless of inhaled corticosteroids dose. *Allergy* 2023; 78: 2921–2932.
16. Blaiss M, Bleecker ER, Jacob-Nara J, et al. Real-world effectiveness of dupilumab in patients with asthma: findings from the US ADVANTAGE study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; 132: 463–468.
17. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Date last accessed: April 2024. Date last updated: July 2016. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
18. Wu D, Daniel BS, Lai AJX, et al. Dupilumab-associated ocular manifestations: a review of clinical presentations and management. *Surv Ophthalmol* 2022; 67: 1419–1442.
19. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800–1809.
20. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 425–438.
21. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 650–660.
22. Bingqing S, Shen K, Ruiheng Z, Yun L, Min X, Jiangtao L. Precision medicine for severe asthma - Biological targeted therapy. *International Immunopharmacology* 2024; 134, 112189:1-7. Doi: 10.1016/j.intimp.2024.112189.
23. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022;386:157-71. Doi: 10.1056/NEJMra2032506
24. Chheanga C, Guinandb S, von Garnier C, Sartoria C. New perspectives of biological therapy for severe asthma in adults and adolescents. *Swiss Med Wkly* 2022;152:1-8.Do: 10.4414/SMW.2022.w30176.
25. Mallick I, Panchal P, Kadam S, Mohite P, Scheele J, Seiz W, Agarwal A, Sharma P. In-silico identification and prioritization of therapeutic targets of asthma. *Scientific Reports* 2023; 13, 15706:1-19. Doi: 10.1038/s41598-023-42803-w.
26. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Stanziola AA, Calabrese C, Terracciano R, Longhini F, Vatrella A. Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes. *Biomedicines* 2022; 10, 1064:1-18. Doi: 10.3390/biomedicines10051064.
27. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, Itzel López-Garza M, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, Teran LM.. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals* 2023; 16, 270:1-20. Doi: 10.3390/ph16020270.
28. Santusa P, Saada M, Damianib G, Patellac V, Radovanovica D. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacological Research* 2019; 146, 104296: 1-9. Doi:10.1016/j.phrs.2019.104296.
29. Sardon-Prado O, Diaz-Garcia C, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Severe Asthma and Biological Therapies: Now and the Future. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 5846:1-32. Doi: 10.3390/jcm12185846.

30. Szewczyk K, Szewczyk B, Krzeslowska WJ, Pytel P, Wusniewski S, Holownia W. Biologic Therapies: Targeting Severe Asthma at the Molecular Level. *Journal of Education, Health and Sport* 2024;74, 51552:1-18. eISSN 2391-8306. Doi: 10.12775/JEHS.2024.74.52570.
31. Villamañán E, Laorden D, Granda P, Sobrino C, De Andrés S, Carpio C, Domínguez-Ortega J, Romero D, Mariscal P, De Las Vecillas L, Quirce S, Álvarez-Sala R. Current Biologic Therapies for Severe Asthma and Real-World Data: Are Expectations Being Met? *J. Clin. Med.* 2024, 13, 7152:1-13. Doi: 10.3390/jcm13237152.

Quando o eosinófilo está aumentado na Asma Grave: O que devemos estar atentos?

What should we be aware when eosinophils are elevated in severe asthma?



Nadja Polisseni Graça

Médica do Ambulatório de Asma Grave –
UERJ ; Coordenadora da Coreme
IDT/UFRJ;

Coordenadora do Ambulatório de Doenças
Intersticiais Pulmonares – UFRJ.

E-mail: nadjapolisseni@gmail.com

Resumo

A asma grave fenótipo eosinofílico é uma apresentação bem conhecida e estudada, está associado à inflamação do tipo 2 (T2) e costuma se responder a terapias biológicas direcionadas. Entretanto, a presença de eosinofilia persistente superior a 1.000 células/ μ L exige investigação diagnóstica, uma vez que diversas doenças sistêmicas podem mimetizar ou coexistir com a asma. Este capítulo revisa os mecanismos de ativação eosinofílica pelas vias T2 e não-T2, destaca a influência dos corticosteroides na interpretação da eosinofilia e descreve uma abordagem sistematizada para avaliação diagnóstica. São discutidos os principais diagnósticos diferenciais, incluindo granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA), aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e síndrome hipereosinofílica entre outros. A integração de anamnese dirigida, exame físico detalhado e exames complementares laboratoriais e de imagem é fundamental para identificação precoce dessas condições. O reconhecimento adequado da eosinofilia no contexto da asma grave impacta diretamente no manejo clínico e na escolha terapêutica.

Palavras chave: Asma eosinofílica; Granulomatose eosinofílica com poliangeíte; Aspergilose broncopulmonar alérgica.

Abstract

Severe asthma with an eosinophilic phenotype is a well-recognized presentation, associated with type 2 (T2) inflammation, and is typically responsive to targeted biologic therapies. However, the presence of persistent eosinophilia greater than 1,000 cells/ μ L necessitates diagnostic investigation, as various systemic diseases can mimic or coexist with asthma. This chapter reviews the mechanisms of eosinophilic activation through T2 and non-T2 pathways, highlights the impact of corticosteroids on the interpretation of eosinophilia, and describes a systematic approach for diagnostic evaluation. Key differential diagnoses discussed include eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), and hypereosinophilic syndrome, among others. Integrating medical history, thorough physical examination, and complementary laboratory and imaging studies is critical for the early identification of these conditions. Proper recognition of eosinophilia in the context



of severe asthma directly influences clinical management and therapeutic decision-making.

Keywords: Eosinophilic Asthma; Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis.





Introdução

A asma grave é uma doença heterogênea cuja abordagem terapêutica tem sido refinada com base na identificação de biomarcadores inflamatórios, como os eosinófilos periféricos, fundamentais na avaliação desses pacientes, especialmente para a definição de endótipos [1].

O endótipo eosinofílico, frequentemente associado à inflamação do tipo 2 (T2), possui implicações terapêuticas importantes, sendo marcador de resposta a tratamentos com imunobiológicos como anti-IL-5, anti-IL-5R e anti-IL-4R α [2]. No entanto, a presença de eosinofilia no contexto da asma grave não deve ser analisada isoladamente. Quando os níveis séricos de eosinófilos ultrapassam 1.000 células/ μ L de forma persistente, é fundamental ampliar a investigação clínica, considerando que diversas doenças sistêmicas podem cursar com eosinofilia periférica [3]. Uma abordagem sistemática, integrando achados clínicos, laboratoriais e de imagem, torna-se essencial para o esclarecimento diagnóstico [4].

Entendendo os eosinófilos

Os eosinófilos são leucócitos granulócitos com papel relevante na imunidade inata e adaptativa. Eles são altamente sensíveis ao uso de corticosteroides sistêmicos e desempenham papel central na defesa contra parasitas, estando implicados na patogênese de doenças alérgicas, inflamatórias e autoimunes, não apenas através da via inflamatória T2, mas também por vias não T2 [5,6].

Ativação eosinofílica na via T2

Na asma com endótipo T2, os eosinófilos são recrutados e ativados principalmente pelas interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, promovendo liberação de eosinófilos pela medula óssea e migração tecidual mediada por quimiocinas [7]. Essa via é ativada na asma grave e em outras manifestações alérgicas e de infecção parasitária, assim como em algumas doenças sistêmicas em conjunto com outras vias inflamatórias [1].

Vias alternativas de ativação eosinofílica (não-T2)



Apesar da predominância da via T2, os eosinófilos também podem ser ativados por mecanismos independentes dessa via inflamatória, como quimiocinas CCL5 produzidas em resposta a estímulos infecciosos e inflamatórios inespecíficos, citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β , comuns em estados inflamatórios sistêmicos e reações de hipersensibilidade a drogas, e receptores Toll-like (TLRs) que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, resultando em ativação direta dessas células [8]. Essas vias alternativas explicam a presença de eosinofilia em condições inflamatórias e infecciosas não alérgicas, que podem coexistir ou simular um quadro de asma eosinofílica.

Influência dos corticosteroides na contagem de eosinófilos séricos

Os eosinófilos são altamente sensíveis à ação dos corticosteroides sistêmicos, que induzem apoptose e inibem a liberação medular, levando à rápida redução dos níveis séricos, mesmo após uso por curto período [9]. Por esse motivo, na interpretação da eosinofilia periférica em pacientes com asma grave, deve-se sempre considerar o uso recente ou contínuo de corticosteroides, seja por prescrição médica ou automedicação, o que é comum nesse grupo. A dosagem dos níveis séricos de eosinófilos deve ser realizada 5 a 7 dias após a suspensão do corticosteroide sistêmico, ou sob a menor dose possível, para uma avaliação mais acurada [10].

Implicação clínica

O entendimento das diferentes vias de ativação de eosinófilos e da influência farmacológica dos corticosteroides é essencial para interpretar corretamente os valores dos eosinófilos e reconhecer que pode haver causas alternativas ou concomitantes de eosinofilia em pacientes com asma grave [4,11].

Acompanhamento de pacientes portadores de asma grave eosinofílica

A asma grave com endótipo eosinofílico é uma apresentação bem conhecida e estudada, representando uma fração de pacientes com formas mais graves da doença, mas também com boa chance de resposta às terapias direcionadas à inflamação T2 [1,2]. Contudo, quando se observam níveis séricos de eosinófilos maiores que 1.000 células/ μ L

de forma persistente, é fundamental considerar a possibilidade de diagnósticos diferenciais ou complicações associadas à asma. Esses pacientes devem seguir uma abordagem sistematizada com o intuito de excluir as principais doenças que ocorrem nesse contexto clínico [3,4,12]:

- Granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA)
- Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Síndrome hipereosinofílica (SHE)
- Doenças linfoproliferativas eosinofílicas

Além disso, existem causas de eosinofilia que podem coexistir com a asma e que devem ser ativamente excluídas, como parasitoses, reações a drogas e neoplasias hematológicas ou sólidas (eosinofilia paraneoplásica) [13].

Avaliação Diagnóstica Sistemática

A investigação deve ser iniciada com uma anamnese direcionada e um exame físico minucioso, com atenção especial a sinais de acometimento sistêmico, tais como:

- Febre e sintomas constitucionais (fadiga, perda ponderal)
- Neuropatia periférica
- Lesões cutâneas sugestivas de vasculite
- Queixas gastrointestinais (diarreia, dor abdominal)
- Sinais de disfunção cardíaca [12,14]

Exames Complementares

A segunda etapa da abordagem envolve a solicitação de exames laboratoriais e de imagem, conforme o quadro clínico:

Exames laboratoriais iniciais:

- ANCA e anti-MPO: na suspeita de GEPA
- IgE total e IgE/IgG para *Aspergillus* spp: fundamentais na investigação de ABPA
- Tryptase sérica e vitamina B12: podem sugerir mastocitose ou HES mieloproliferativo
- BNP: marcador de disfunção cardíaca

- Parasitológico de fezes, cultura de escarro, anti-HIV, hemograma completo e marcadores inflamatórios [12]

Exames de imagem

- Tomografia computadorizada de tórax:
- Bronquiectasias centrais e plug mucoso → sugerem ABPA
- Infiltrados migratórios, opacidades em vidro fosco → sugerem GEPA
- Ecocardiograma transtorácico
- Avalia disfunção cardíaca ou cardiomiopatia eosinofílica, possível em GEPA ou SHE [14]

Exames adicionais conforme manifestações clínicas

- Eletroneuromiografia: se suspeita de neuropatia periférica (frequente em GEPA)
- Biópsia de lesão cutânea: se lesões purpúricas, pápulas ou úlceras que sugiram vasculite cutânea
- Colonoscopia com biópsia: se sintomas intestinais ou suspeita de colite eosinofílica
- Endoscopia digestiva alta / TC de abdome: em casos de sintomas gastrointestinais relevantes

Avaliação Hematológica

A avaliação com hematologia especializada é essencial, sobretudo na diferenciação entre GEPA e formas variantes da SHE, uma vez que ambas podem apresentar características clínicas e laboratoriais sobrepostas. A investigação de clonalidade, rearranjos genéticos e mielograma pode ser necessária [12,13].



Conclusão

A asma grave com perfil eosinofílico é uma entidade clínica bem definida e altamente responsiva às terapias direcionadas à inflamação T2. No entanto, a presença de eosinofilia persistente com valores superiores a 1.000 células/ μ L deve ser interpretada com cautela, pois pode indicar doenças sistêmicas que mimetizam ou coexistem com a asma.

O reconhecimento precoce dessas condições exige uma abordagem sistematizada, combinando anamnese detalhada, exame físico dirigido e exames complementares laboratoriais e de imagem. Diagnósticos diferenciais como GEPA, ABPA, síndrome hipereosinofílica e doenças linfoproliferativas devem ser considerados, assim como causas secundárias de eosinofilia, como infecções parasitárias, reações medicamentosas e neoplasias.





Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Available from: <https://ginasthma.org>
2. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–1207.
3. Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol*. 2009;145(3):271–285.
4. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2015;126(9):1069–1077.
5. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:147–174.
6. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(2):117–129.
7. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):31–50.
8. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):16–25.
9. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma: from bronchoconstriction to airway inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1720–1745.
10. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115–120.
11. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(4):557–586.
12. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1319–1325.e3.
13. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):607–612.
14. Pineton de Chambrun M, Lhote R, Mouthon L, et al. Eosinophilic myocarditis in hypereosinophilic syndromes: new insights and therapeutic perspectives. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):792–800.





Asthma Remission - Is it a Holy Grail?

Resumo

O objetivo terapêutico da asma está mudando do simples controle dos sintomas para a busca ambiciosa da remissão, definida como um período sustentado de controle abrangente da doença. Historicamente, o foco exclusivo em beta-agonistas de curta duração (SABA) levou a resultados insatisfatórios, impulsionando a adoção de terapias combinadas e, mais recentemente, de medicamentos antiasmáticos modificadores da doença (DMAADs).

A remissão é amplamente categorizada em clínica (ausência de exacerbações e uso de corticosteroides orais, melhora na qualidade de vida) e biológica (normalização de biomarcadores inflamatórios). A remissão em adultos é rara, o que ressalta a importância de identificar preditores (função pulmonar preservada, menor duração da doença).

Inspirado pela reumatologia, o foco na obtenção de baixa atividade da doença (BAD) visa prevenir danos pulmonares irreversíveis. No entanto, a aplicação do conceito é controversa, equilibrando o risco de tratamento excessivo em casos mais leves com a necessidade de terapia intensiva na asma grave. Um consenso sobre os critérios de remissão e a realização de estudos prospectivos são imprescindíveis para distinguir a doença ativa do dano pulmonar estabelecido e consolidar a remissão como uma meta clínica alcançável.

Palavras-chave: asma, remissão, medicamentos antiasmáticos modificadores da doença.

Abstract

The therapeutic goal for asthma is shifting from simple symptom control to the ambitious pursuit of remission, defined as a sustained period of comprehensive disease control. Historically, focusing solely on short-acting beta-agonists (SABA) led to poor outcomes, driving the adoption of combination therapies and, more recently, disease-modifying anti-asthmatic drugs (DMAADs).

Remission is broadly categorized into clinical (absence of exacerbations and oral corticosteroid use, improved quality-of-life) and biological (normalization of inflammatory biomarkers). Adult remission is rare, underscoring the importance of identifying predictors (preserved lung function, shorter disease duration).

Inspired by rheumatology, the focus on achieving low disease activity (LDA) aims to prevent irreversible lung damage. However, the concept's application is controversial, balancing the risk of overtreatment in milder cases against the need for intensive therapy in severe asthma. A consensus on remission criteria and the



Dave Singh^{1,2}

Ana Paula Barreto³, Thiago Bartholo⁴, Bruna Provenzano⁵

1 Professor of Clinical Pharmacology and Respiratory Medicine at the University of Manchester, Manchester, UK

2 Medicines Evaluation Unit, an IQVIA business, Manchester, UK

3 Residente do Serviço de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

4 Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela FCM – UERJ; Coordenador da Pneumologia – Clínica Cliged

5 Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

E-mail: DSingh@meu.org.uk





execution of prospective studies are imperative to distinguish active disease from established lung damage and solidify remission as an achievable clinical goal.

Key-words: asthma, remission, disease-modifying anti-asthmatic drugs.





Introduction

In recent years, the development of novel therapeutic strategies in asthma has fostered an ambitious paradigm shift: the pursuit of remission. [1] In medical terminology, remission signifies a sustained period during which a patient experiences comprehensive disease control, effectively mitigating its burden on their lives.

The understanding and pursuit of remission are continually evolving across various diseases, driven by advancements in treatment. Consider the field of oncology, where remission refers to the period during which cancer is no longer detectable following treatment. [2] In chronic inflammatory diseases, it describes a phase characterized by low disease activity (LDA) alongside absent or minimal symptom burden. [3] Disease activity refers to biological pathways that cause end-organ damage but can be suppressed with pharmacological treatment. In rheumatoid arthritis, LDA is defined by assessing joint swelling and tenderness plus the systemic biomarker C-reactive protein (CRP); LDA is achieved if 0 or 1 joint is affected and the CRP is 1mg/dL. LDA is a treatment target for rheumatologists, providing an objective basis for treatment escalation if it is not achieved. Rheumatology guidelines have adopted an aggressive approach to achieving LDA early in the natural history of the disease in order to prevent end-organ damage such as joint destruction. End-organ damage can cause symptoms and disability; therefore, remission (which encompasses LDA plus a low symptom burden), is far more likely to be achieved if treatment has successfully prevented significant end-organ damage. Now, these concepts of LDA and remission are being applied to the management of asthma. [5]

Historically, the primary therapeutic objective in asthma has centered on symptom control, often represented by the intermittent use of short-acting beta-agonists (SABA). [6] However, SABA overuse is associated with higher rates of hospitalization and mortality, indicating inadequate anti-inflammatory treatment. [7] This realization spurred a paradigm shift towards combination therapies involving inhaled corticosteroids (ICS) and fast-acting bronchodilators being used as-needed, with the evolving goal of mitigating the future risk of exacerbation. [8]

In recent years, the advent of disease-modifying anti-asthmatic drugs (DMAADs) with potent anti-inflammatory properties has further propelled the aspiration of achieving comprehensive disease control and eliminating future risk. Consequently, treatment goals



in asthma have evolved, with the concept of remission increasingly appearing in new clinical guidelines. [9] However, the precise implications of remission for patients, clinicians, and healthcare systems remain to be fully elucidated. This article describes the current understanding of this evolving concept, bridging the gap between research and its practical consequences in the daily management of asthma patients.

Types of Remission in Asthma

The term remission itself is controversial. An initial question is: What is the difference between a controlled patient and a patient in remission? The term remission could be regarded as a high level of asthma control, with current treatment achieving the absence of symptoms. The term remission attempts to represent control in a broader perspective for a longer period and includes concepts of clinical remission and biological remission. The former focuses on clinical assessment only, while the latter considers underlying biological pathways of disease activity.

The main components of clinical remission, recently described by several authors, are the absence of exacerbations, absence of oral corticosteroid (OCS) use, and improvement in quality-of-life tool scores such as the ACQ-5 and ACT, typically for 12 months (Table 1). When these three components are achieved, it is referred to as clinical remission, and a fourth criterion may be added: improvement or stabilization of lung function, considering FEV1. Some authors use three components, while others believe that all four are needed to define clinical remission.

Clinical remission can be on treatment (e.g., with biologic therapy) or off treatment (spontaneous remission). In asthma, the term remission is mainly applied to Global Initiative for Asthma (GINA) Step 5 patients using biologics. The term remission without treatment is possible but rarely used in asthma and refers to a patient who meets all components while no longer receiving treatment; this is commonly observed during teenage years. [12]

Table 1 - Describes the different concepts recently reported by some authors. [11, 12]

Variable	Menzies-Gow et al. (21)	Pavord et al. (20)	Oishi et al. (19)	McDowell et al. (18)
----------	----------------------------	-----------------------	----------------------	-------------------------

ACQ-5/6	< 1.5 or ≤ 0.75	N/A	< 1.5	< 1.5
ACT	N/A	> 20	N/A	N/A
VEF1	≥100mL improvement	N/A	> 80% predicted	Above LLN or < 100 mL baseline value
OCS use	Zero	Zero	Zero	Zero
Asthma exacerbations	Zero	Zero	Zero	N/A
Duration	6 months	1 year	1 year	1 year
Patients with remission	15-23%	41%	31.5%	18%

ACQ: asthma control questionnaire; ACT: asthma control test; OCS: oral corticosteroids; and LLN: lower limit of normal.

Biological remission has also been described, defined by meeting biomarker-related criteria, such as a reduction of inflammatory biomarkers like serum eosinophils. Complete remission is achieved when both clinical and biological criteria are met. [12]

Predictors of Remission

In childhood asthma, it is not uncommon to observe spontaneous remission. In children, the strongest predictors are fewer and milder symptomatic episodes, improving or preserved lung function, and less airway hyperresponsiveness. In this scenario, the convergence of these three components is key for the remission in adulthood. [21]

Conversely, adult remission is rare, and identifying predictors of remission during treatment presents a challenge. The identification of such predictors can facilitate early intervention and modification of the disease course. Recently, numerous publications have addressed this topic. The primary factors described include preserved lung function, low hyperreactivity, short disease duration, absence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps, and young age. [13, 14, 15, 16]

Challenges and Controversies in Asthma Remission

A significant frontier in pulmonology lies in establishing a consensus on remission criteria to solidify it as a definitive treatment goal in asthma. For years, therapeutic objectives have centered on symptom control and the reduction of future risk. [17] Shifting this paradigm toward remission as a primary aim raises pertinent questions,

particularly regarding potential increases in medication utilization, even in patients with milder disease (GINA Steps 1 and 2).

One of the principal controversies surrounding the concept of remission in asthma pertains to the long-standing acceptance that patients in GINA Steps 1 and 2 may not require regular controller medication, relying instead on reliever medications as needed for intermittent symptoms. [18] As complete remission is defined as the comprehensive control of both symptoms and underlying inflammation, then a paradox arises: can remission occur spontaneously or only in patients with more severe disease (GINA Steps 4 and 5) who are receiving intensive treatment? This situation carries the potential risk of overtreatment and the excessive use of expensive biologic therapies in milder cases. [19]

Conversely, the concept of early intervention with biologics to interrupt the inflammatory cascade and prevent progression to an end-stage disease state is gaining traction. [20] This paradigm shift has precedents in other specialties, such as rheumatology. However, clearly defined criteria are still needed to accurately identify the patients most likely to benefit from such early aggressive treatment before significant disease progression due to irreversible lung damage occurs. [5]

While remission represents an aspirational treatment goal, it could also be perceived as an elusive "holy grail" that currently lacks an evidence base. It is crucial to recognize that achieving remission under treatment signifies comprehensive control across all facets of the disease, but that this may not be an appropriate treatment goal for all patients. The presence of high levels of disease activity early in the natural history of the disease can identify individuals at high risk of rapid disease progression with end-organ damage. Targeting these high-risk individuals to achieve LDA and/or remission will prevent irreversible lung damage. [22]

Further rigorous investigation is imperative to fully elucidate the real-world impact of remission on patients and healthcare providers. From a scientific perspective, prospective studies with remission as a primary endpoint are essential, as current evidence largely stems from post-hoc analyses. [5] Furthermore, a more complex approach will be needed in the future to distinguish between active disease processes and lung damage. Targeting disease activity is an achievable goal, but trying to achieve remission in individuals with significant lung damage may be an unrealistic treatment goal that will result in overtreatment.



References

1. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757–65.
2. American Cancer Society. Can Cancer Be Cured? [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; [cited 2025 Nov 12]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/can-cancer-be-cured.html>
3. van Tuyl LH, Vlad SC, Felson DT, Wells G, Boers M. Defining remission in rheumatoid arthritis: results of an initial American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism consensus conference. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):704–10.
4. Kalra S, Singal A, Lathia T. What's in a name? Redefining type 2 diabetes remission. *Diabetes Ther*. 2021;12(3):647–54.
5. Lugogo NL, Mohan A, Akuthota P, Couillard S, Rhoads S, Wechsler ME. Are we ready for asthma remission as a clinical outcome? *Chest*. 2023;164(4):831–4.
6. Lommatzsch M, Pfaar O, Bleecker ER. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet*. 2022;399(10335):1666–8.
7. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992;326(8):501–6.
8. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1901046.
9. Menzies-Gow A, Szeffler SJ, Busse WW. The relationship of asthma biologics to remission for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1090–8.
10. Principe S, Jarjour NN. Pro: Clinical remission in asthma – implications for asthma management. *Eur Respir Rev*. 2025;34(175):240181.
11. *J Bras Pneumol*. 2024;50(1):e20240004.
12. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, et al. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J*. 2022;60(6):2102583.
13. Almqvist L, Rönmark E, Stridsman C, et al. Remission of adult-onset asthma is rare: a 15-year follow-up study. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00620-2020.
14. Tupper OD, Håkansson KEJ, Ulrik CS. Remission and changes in severity over 30 years in an adult asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1595–603.
15. Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, et al. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):104–9.
16. Sözüner ZÇ, Aydın Ö, Mungan D, et al. Prognosis of adult asthma: a 7-year follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):370–3.
17. Lommatzsch M, Haccuria A, Papi A. Pioneering a paradigm shift in asthma management: remission as a treatment goal. *Lancet Respir Med*. 2024;12(2):96–9.



18. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2025 Update) [Internet]. Fontana, WI: Global Initiative for Asthma; 2025. Available from: www.ginasthma.org
19. Hayes B, Mahady S, McGuire A, et al. Dangers of under-treatment and over-treatment with inhaled corticosteroids in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(1):e27327.
20. Farinha I, Heaney LG. Barriers to clinical remission in severe asthma. *Respir Res*. 2024;25(1):178.
21. Wang AL, Datta S, Weiss ST, Tantisira KG. Remission of Persistent Childhood Asthma: Early Predictors of Adult Outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1752-9.e6.
22. Porsbjerg C, Rupani H, Brannan JD, et al. Reframing remission in severe asthma: a conceptual framework for distinguishing disease activity versus damage. *Lancet Respir Med*. 2025;13(11):1026-1040.

Asthma exacerbation - how important is it and how to treat it?



Richard EK Russel¹

**Ana Paula Barreto²; Beatriz
Chaves³; Thiago Bartholo⁴;
Alexandre Ciminelli⁵**

1 Professor of Respiratory Medicine,
King's College London UK ; Head of Dept
Peter Gorer Dept of Immunobiology
London UK

2 Residente do Serviço de Clínica Médica
da Universidade do Estado do Rio de
Janeiro

3 Médica Pneumologista do Hospital Barra
D'or

4 Professor Adjunto da Disciplina de
Pneumologia da Universidade do Estado do Rio
de Janeiro – UERJ Mestre e Doutor em Ciências
Médicas pela FCM – UERJ; Coordenador da
Pneumologia – Clínica Cliged

5 Médico Pneumologista do Serviço de
Pneumologia do Hospital Universitário
Gaffree e Guinle UniRio. Mestrado
Medicina pela Unirio.

E-mail: richard.russel@kcl.ac.uk

Resumo

O termo “exacerbação da asma” refere-se a uma piora aguda dos sintomas da asma em relação aos sintomas basais, com consequente redução da função pulmonar, levando a morbidade e mortalidade significativas. Pode ocorrer em pacientes com diagnóstico prévio de asma ou, ocasionalmente, como a primeira manifestação da doença. A definição de exacerbação é a necessidade de corticosteroides por pelo menos três dias, hospitalização ou atendimento em pronto-socorro devido à asma. Uma avaliação rápida e objetiva é crucial para determinar a gravidade da exacerbação e orientar o tratamento. Os tratamentos devem ser administrados rapidamente e, frequentemente, simultaneamente para alcançar melhores resultados. Oxigênio suplementar e medicamentos inalatórios são cruciais em muitos pacientes com exacerbações de asma. Corticosteroides sistêmicos, sulfato de magnésio intravenoso e outras terapias adicionais devem ser utilizados em pacientes refratários. A alta hospitalar é um momento muito importante para organizar e orientar sobre a importância do acompanhamento ambulatorial.

Palavras chave: Exacerbação de asma; Ataque de asma; Asma grave

Abstract

The term “Asthma exacerbation” refers to an acute deterioration of asthma symptoms from baseline symptoms with associated reduction in lung function, leading to significant morbidity and mortality. It can occur in patients with a prior diagnosis of asthma or, occasionally, as the first manifestation of the disease. The definition of exacerbation is the need for corticosteroids for at least three days, hospitalization, or an emergency room visit due to asthma. A rapid and objective assessment is crucial to determine the severity of the exacerbation and guide treatment. Treatments should be administered quickly and, often, simultaneously to achieve better outcomes. Supplemental oxygen, inhaled medications are crucial in many patients with asthma exacerbations. Systemic corticosteroid, intravenous magnesium sulfate and others additional therapies should be used in refractory patients. Discharge is a very important moment to organize and advise about importance of the outpatient follow-up.

Keywords: Asthma exacerbation; Asthma attack; Severe Asthma



Introduction

The term “Asthma exacerbation” refers to an acute deterioration of asthma symptoms from baseline symptoms with associated reduction in lung function, leading to significant morbidity and mortality. It can occur in patients with a prior diagnosis of asthma or, occasionally, as the first manifestation of the disease. An exacerbation may be triggered by external factors such as allergens, pollution, or infection. Other terms like flare up or asthma attack are often used in clinical practice to refer to an exacerbation.¹

The definition of exacerbation is the need for corticosteroids for at least three days, hospitalization, or an emergency room visit due to asthma. Moderate exacerbations are defined as events that require a change in treatment to prevent progression to severe forms but are not intense enough to justify the use of oral corticosteroids.

Some parameters may help clinicians to identify risk of exacerbation in an outpatient setting. These risk factors increase the risk of exacerbations even if the patient has few asthma symptoms. The most important risk factors are : 1- Exacerbation history (ever intubated and/or been in the intensive care unit because of asthma, or one severe exacerbation in last year); 2 - high blood eosinophils; high FeNO or both, 3 – major psychological or socioeconomic problems; 4- Low FEV1 (< 60% predicted) or high bronchodilator response; 5 – Exposures to: cigarette smoking, e-cigarettes , viral infection, allergen exposure and air pollution, 6- Conditions like obesity, chronic rhinosinusitis and pregnancy; 7- Poor adherence or incorrectly inhaler technique; 8- High SABA overuse.¹

Other important point is to teach the patients to identify the worse of the symptoms that will require an emergency care. A written asthma action plan is suggested to help the patient showing how increase inhaled medication and when contact medical care.¹

The term mild asthma should be avoided because it could minimize the asthma both for the patient and the physician. Up to 30% of asthma exacerbations and deaths occur in people with infrequent symptoms.

Severe asthma exacerbations are potentially fatal medical emergencies that require immediate and effective management in acute care settings such as the emergency department. It is essential to evaluate if the exacerbation is related to an infection that triggered the worse of the symptoms.



The primary objectives in treating severe acute asthma are the rapid reversal of airflow limitation and the correction of hypoxemia or hypercapnia, if necessary. Airflow limitation is usually quickly relieved through a combination of repeated administration of inhaled bronchodilators and early initiation of systemic corticosteroids.

While respiratory discomfort persists, patients must undergo strict monitoring, including serial vital sign assessments, pulse oximetry (SpO₂), and pulmonary function tests (e.g., Peak Expiratory Flow [PEF]) to evaluate the treatment response.

Initial Objective Assessment

A rapid and objective assessment is crucial to determine the severity of the exacerbation and guide treatment. A history taking considering trigger exposures and duration of the symptoms is important. A series of clinical findings and objective tests can help clinicians confirm the diagnosis of an asthma exacerbation, assess the severity of the asthma attack, and rule out complicating factors such as pneumonia, atelectasis, pneumothorax, and pneumomediastinum.

A focused history and physical examination should be obtained simultaneously with the initiation of therapy to confirm the diagnosis and assess severity.

Some clinical findings can help identify patients experiencing severe asthma attacks. Tachypnea (>30 breaths per minute), tachycardia (>120 beats per minute), use of accessory inspiratory muscles (e.g., sternocleidomastoid muscles), sweating, inability to speak in full sentences or phrases, inability to lie in the supine position due to shortness of breath, and paradoxical pulse (a drop of more than 12 mmHg in systolic blood pressure during inspiration) are all indicative of severe airflow obstruction.²

Unfortunately, these findings are not sensitive indicators of severe attacks. Up to 50% of patients with severe airflow obstruction may not exhibit any of these abnormalities.³

- **Oxygen Saturation (SpO₂):**

- Continuous monitoring is recommended, preferably via pulse oximetry. It is important to note that SpO₂ can be overestimated when the actual saturation is between 80–90%, particularly in individuals with dark skin.^{1 7}

- If $\text{SpO}_2 < 90\%$: oxygen supplementation is indicated, starting with devices like a nasal cannula and titrating according to patient response.¹

- Saturation target: there is no established consensus yet. Generally, the target for adults is $>92\%$, and for pregnant women, $>95\%$.¹ Patients at high risk for chronic hypercapnia (e.g., those with COPD) should aim for 90–94%.

- **Pulmonary Function:**

- Measure Peak Expiratory Flow (PEF) or Forced Expiratory Volume in the first second (FEV_1) before treatment if possible, without delaying therapy.¹

- Monitor treatment response with subsequent measurements.

- Normal values vary by sex, height, and age. However, a peak flow rate below 200 L/min indicates severe obstruction for most adults, except for those who are very short or over 65 years old.⁴

- In terms of predicted percentage or personal best, an exacerbation is considered severe when PEF is $\leq 50\%$ of predicted; moderate when PEF is $>50\%$ but $<70\%$ of predicted.

- **Arterial Blood Gas:**

- Not routinely necessary.⁸

- Consider sampling if $\text{PEF}/\text{FEV}_1 < 50\%$ of predicted, inadequate response to initial therapy, or clinical deterioration.⁹

- Objective data suggesting respiratory failure: $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg or normal/elevated PaCO_2 (especially if $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg).

- Marked hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg or $\text{SpO}_2 < 90\%$) is uncommon during uncomplicated asthma attacks; its presence suggests life-threatening asthma or potential complications like pneumonia or atelectasis due to mucus plugging. Severe hypoxemia increases the risk of serious cardiovascular or neurological complications and death.⁴

- In the absence of respiratory depressants like narcotics or sedatives, hypercapnia is rarely present when PEF is $\geq 25\%$ of normal or ≥ 150 L/min.⁵



- **Venous Blood Gas:**
 - Measuring peripheral venous carbon dioxide tension (PvCO₂) is becoming more common in emergency departments.
 - A normal or low PvCO₂ (<45 mmHg) reliably predicts a normal or low PaCO₂, and can be used to exclude hypercapnia.
 - The overall correlation between PvCO₂ and PaCO₂ is low.⁶
- **Chest X-ray:**¹⁰
 - Not routinely recommended.
 - Indications: suspicion of complications (e.g., pneumothorax, pneumonia) or to assess alternative diagnoses.

Emergency Treatment

Treatments should be administered quickly and, often, simultaneously to achieve better outcomes.

- **Supplemental Oxygen:**
 - Administer via nasal cannula or mask to maintain target SpO₂:¹
 - Adults and adolescents: 93–95%
 - Children aged 6–11 years: 94–98%
 - Once the patient is stabilized, oxygen should be titrated and weaning should be attempted.
 -
- **Inhaled Short-Acting Beta2-Agonists (SABA):**
 - Inhaled salbutamol (or albuterol) is the cornerstone of bronchodilator treatment.
 - Delivery via pressurized metered-dose inhaler (pMDI) with spacer is preferred over nebulization, being more cost-effective and efficient.^{11,12}
 - Dose: 2–6 puffs, up to 10 puffs in severe cases, repeated every 20 minutes during the first hour, as needed.



○ Nebulizers can be considered for patients unable to use the pMDI with spacer but increase the risk of aerosol transmission.¹³

- **Combination of ICS-formoterol as an Alternative to High-Dose SABA:**

○ Studies show comparable safety and efficacy of high doses of budesonide-formoterol compared to high doses of SABA.¹⁴

- **Muscarinic Antagonists:**

○ Adding an inhaled Short-Acting Muscarinic Antagonist (SAMA), such as ipratropium bromide, to inhaled SABA is recommended for patients presenting to the emergency department with moderate to severe asthma exacerbations, especially during the first hour of treatment.^{1, 15}

○ A meta-analysis indicates that combined SAMA + SABA therapy can reduce hospitalization rates (especially in adults) during severe exacerbations and improve respiratory function.^{16, 17, 18}

- **Dose:**

- Nebulization: 500 mcg per dose

- pMDI with spacer: 4 to 8 puffs per dose

- Generally administered with SABA every 20 minutes during the first hour or as clinically indicated.¹⁵

- **Inhaled Corticosteroids (ICS):**

○ High doses of ICS within the first hour may reduce the need for hospitalization in patients not already on systemic corticosteroids.¹⁹

○ The evidence on the benefit of adding ICS to systemic corticosteroids is conflicting in adults but may reduce hospitalization risk in children.²⁰

- **Systemic Corticosteroids:**

○ They tend to accelerate resolution of exacerbations and reduce the likelihood of relapse.^{21, 22}

- Should be administered early (ideally within the first hour),²¹ especially if:

- The initial SABA response is inadequate

- The patient is already on oral corticosteroids (OC)
- There is a history of previous severe exacerbations requiring OC
 - The oral route is as effective as intravenous, generally preferred for being faster, less invasive, and cheaper.^{23,24}
 - Intravenous administration should only be considered if the patient cannot use the gastrointestinal route (e.g., invasive ventilation, vomiting).
 - **Recommended dosage and duration:**
 - **Adults:**
 - 50 mg of prednisolone once daily in the morning
 - or 200 mg of hydrocortisone in divided doses²⁵
 - Duration: 5 to 7 days^{26,27}
 - **Children (6–11 years):**
 - 1–2 mg/kg, maximum of 40 mg/day²⁵
 - Duration: 3 to 5 days²⁸
 - Tapering the dose is generally not necessary.
- **Intravenous Magnesium Sulfate:**
 - Not recommended for routine use.
 - Consider a single 2-gram IV dose infused over 20 minutes in adults with severe exacerbations or those who do not respond adequately to intensive initial therapy, while maintaining hypoxemia. It may reduce the need for hospitalization in adults.^{29,30,31}

Additional Therapies for Refractory Patients

When a patient with severe asthma exacerbation does not respond adequately to aggressive initial measures (inhaled bronchodilation, systemic corticosteroids, oxygen supplementation, and intravenous magnesium), they are considered refractory. In such cases, advanced respiratory support therapies may be necessary.



- **Non-Invasive Ventilation (NIV):**

- NIV aims to reduce respiratory effort, improve gas exchange, prevent respiratory muscle fatigue, and potentially avoid endotracheal intubation. It may be considered for patients with severe and progressive respiratory distress who remain alert, cooperative, capable of protecting their airway, and hemodynamically stable despite maximal pharmacological therapy.

- NIV is also useful in cases of moderate hypercapnia. However, scientific evidence is still controversial and less robust compared to COPD exacerbation or acute pulmonary edema. Thus, NIV is not considered standard treatment for asthma exacerbations. It should be carried out in an intensive care unit where immediate invasive mechanical ventilation is available and there is suitable expertise.

- Contraindications are similar to those in other conditions, such as imminent respiratory arrest, severe hemodynamic instability, reduced level of consciousness, or vomiting.

- **Invasive Mechanical Ventilation (IMV):**

- IMV is reserved for patients with imminent or established respiratory failure. The objectives are to ensure adequate oxygenation and ventilation, reduce respiratory effort, and allow time for bronchodilator and anti-inflammatory therapies to take effect.

- The respiratory drive almost invariably increases in acute asthma, leading to hyperventilation and a correspondingly decreased PaCO_2 . Thus, a normal PaCO_2 (eucapnia) during an asthma exacerbation indicates that airway narrowing and dynamic hyperinflation are so severe that tidal volume and alveolar ventilation are beginning to decrease despite an intense and persistent central respiratory drive. Hypercapnia and respiratory failure can then rapidly develop with any further airway obstruction or respiratory muscle fatigue. Progressive hypercapnia during an asthma exacerbation is generally an indication for mechanical ventilation.

- Ventilatory strategies in asthma are challenging due to severe airflow obstruction. It is essential to recognize, measure, and control hyperinflation and intrinsic positive end-expiratory pressure (auto-PEEP) to achieve good outcomes in intubated asthmatic patients. Strategies to reduce hyperinflation and auto-PEEP include:



- **Reducing Respiratory Rate (RR):** the most effective strategy to increase expiratory time and decrease air trapping.^{32, 33}
- **Reducing Tidal Volume (Vt):** also helps limit hyperinflation, but its use is constrained by increased dead space.^{32, 33}
- **Shortening Inspiratory Time (Ti):** achieved by increasing inspiratory flow (e.g., using a square wave pattern), allowing more time for expiration in each cycle.^{32, 33}

○ Additionally, reducing respiratory rate may lead to hypercapnia. Hypercapnia is often well tolerated in this patient profile, even with arterial PaCO₂ levels up to 90 mmHg. In selected cases, it may be safer to accept hypercapnia rather than hyperventilate to normalize PaCO₂, due to the risk of critical hyperinflation. However, permissive hypercapnia is contraindicated in cases of anoxic brain injury or severe myocardial dysfunction.³⁴

○ In clinical practice, safety targets established by consensus, such as plateau pressure (Pplat) < 30 cmH₂O and auto-PEEP < 15 cmH₂O,³⁵ are useful for guiding treatment, although they are not validated predictors of complications.³⁵

○ According to Mayo and Radeos (in Brenner, B. Emergency asthma, 1999; pp. 469–487),³³ controlled mechanical ventilation is recommended, adjusting respiratory rate to a low value (10 breaths per minute), tidal volume (Vt) to 7–8 mL/kg of ideal body weight, peak inspiratory flow to 60 L/min (with constant flow pattern) or 80–90 L/min (with descending flow), and inspired oxygen fraction (FiO₂) set to 1.0.

○ Sedation and analgesia are generally necessary for patient comfort and ventilator synchrony. Neuromuscular blockade may be considered in difficult cases.

● **Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO):**

This strategy is reserved for patients with asthma and hypoxemia and/or hypercapnia refractory to optimized mechanical ventilation. It is considered a last-resort rescue therapy in specialized centers. ECMO provides extracorporeal life support by oxygenating the blood and removing carbon dioxide outside the body. In respiratory failure, the veno-venous configuration (VV-ECMO) is typically used.³⁶

Treatments NOT routinely recommended in the emergency department

- Epinephrine (Adrenaline): indicated only if the asthma exacerbation is associated with signs of anaphylaxis and/or angioedema.
- Intravenous Aminophylline/Theophylline: increase adverse effects without significant additional benefit.³⁷
- Antibiotics: use only if there is strong evidence of bacterial infection (e.g., concomitant pneumonia).³⁸
- Intravenous SABA: reserved for specific situations in the Intensive Care Unit (ICU), not recommended in the general emergency setting.
- Sedatives/Anxiolytics: should be avoided due to the risk of respiratory depression and potential precipitation of hypercapnic respiratory failure.
- Leukotriene Receptor Antagonists (LTRAs): few well-designed studies; initially, no benefit demonstrated in the acute setting.
- Helium-Oxygen Mixture (Heliox): limited evidence; may be considered in severe and refractory cases, but it is not a standard treatment.³⁹

Future Perspectives

The use of biologics has become increasingly common in clinical practice and is still under investigation for exacerbation cases.

The ABRA study, a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, evaluated the efficacy of benralizumab, a monoclonal antibody targeting the interleukin-5 receptor, in the treatment of acute eosinophilic exacerbations of asthma and COPD.

Three groups were compared: benralizumab alone, benralizumab combined with prednisolone, and prednisolone alone (standard treatment).

The results showed that benralizumab, with or without prednisolone, significantly reduced therapeutic failures over 90 days, improved symptoms within 28 days, and demonstrated a favorable safety profile compared to systemic corticosteroids alone. The initial treatment response rate was the same as OCS and thus Benralizumab should not be considered as a treatment to resolve the initial symptoms, but can be used in place of OCS in those with an eosinophilic phenotype at exacerbation.

The study reinforces the potential of benralizumab as a more effective and safer approach to treat acute exacerbations in patients with eosinophilic inflammation, promoting a personalized treatment model based on inflammatory endotypes.

However, further studies are needed to incorporate biologics into the emergency treatment of acute asthma and COPD exacerbations.⁴⁰

Criteria for Hospital Admission vs. Medical Discharge

The decision to admit a patient or discharge from the emergency department depends on the response to initial treatment and the assessment of future deterioration risk.^{41,42}

●Post-Treatment Pulmonary Function:

Peak Expiratory Flow (PEF) or Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV₁) measured 1 hour after treatment is a crucial factor:¹

- If PEF/FEV₁ remains < 40% of predicted or the patient's personal best value: admission indicated;
- If PEF/FEV₁ is > 60–70% of predicted or personal best: consider medical discharge for patients with sustained clinical improvement, maintaining clinical and hemodynamic stability, and adequate support network;
- If PEF/FEV₁ is between 40–60%: individualized decision weighing risk factors.

● Risk factors that increase the chance of admission:^{31,43}

- Female sex, advanced age, and non-white race;
- High use of SABA (>8 puffs) in the previous 24 hours;
- Severity of initial presentation (e.g., significant hypoxemia, use of accessory muscles);
- History of previous severe exacerbations, especially requiring intubation;
- Unscheduled emergency visits or urgent consultations for asthma.



Discharge Planning and Outpatient Follow-up

Careful discharge planning is essential for all patients treated in the emergency department for asthma exacerbations—even those discharged directly from the emergency service—to reduce the risk of recurrence.

● Maintenance Therapy:

- Ensure the patient has a prescription for continuous maintenance therapy containing an inhaled corticosteroid (ICS). This may mean starting treatment or temporarily increasing the dose for 2–4 weeks after the exacerbation.⁴⁴
- The Maintenance and Reliever Therapy (MART) strategy, using a combination of ICS-formoterol, is preferred in post-exacerbation follow-up as it helps control inflammation and provides rapid relief.⁴⁵

● **Action Plan:** Provide or review a written asthma action plan. This plan should guide the patient on how to monitor symptoms and peak expiratory flow (PEF, if applicable), adjust medication, and know when to seek medical help.

● Inhaler Technique:

Check and correct inhaler technique as necessary. Incorrect use is a common cause of poor asthma control.

● Follow-up After Discharge:¹

Arrange outpatient follow-up with the attending physician or specialist within a short period—ideally 1 to 7 days for adults and 1 to 2 days for children.

● Optimization of Long-term Treatment:

The goal of follow-up is to review and optimize maintenance treatment to prevent future exacerbations and minimize the need for oral corticosteroids (OCS). It is crucial to recognize the cumulative risks associated with OCS use, even in short and intermittent courses.





Conclusion

Identify risk factors in outpatient setting is important to prevent exacerbation and have to be part of all of the patient care.

Effective management of asthma exacerbation in the emergency department is a fundamental step in patient care but represents only the beginning of a continuous process. Initial intervention must be rapid and focused, prioritizing the use of inhaled bronchodilators and early systemic corticosteroids to reverse bronchial obstruction and correct hypoxemia. In refractory cases, other therapeutic strategies should be considered depending on the severity of the condition.

Careful and frequent reassessment of clinical and functional response—especially through monitoring SpO₂ and pulmonary function (PEF/FEV₁) after the first hour of treatment—is essential to determine the patient's trajectory and guide decisions regarding hospital admission or safe discharge. The decision to admit or discharge should consider not only objective parameters but also the patient's clinical history, risk factors, and sustainability of improvement.

Crucially, discharge from the emergency department does not conclude the care episode. A robust discharge plan is mandatory for all patients. This plan includes initiating (or optimizing) maintenance therapy with inhaled corticosteroids, verifying inhaler technique, and scheduling early outpatient follow-up (ideally within 1–7 days).

In summary, asthma management in the emergency setting begins with acute stabilization and extends to effective care transition planning and outpatient follow-up. The ultimate goal is not only to resolve the current crisis but also to optimize long-term disease control, empower patient self-management, prevent future exacerbations, and minimize risks associated with repeated systemic corticosteroid use. Integration between emergency care and outpatient follow-up is key to improving outcomes in patients with asthma.





References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025.
2. Brenner BE, Abraham E, Simon RR. Am J Med. 1983;74(6):1005.
3. Kelsen SG, Kelsen DP, Fleeger BF, Jones RC, Rodman T. Am J Med. 1978;64(4):622.
4. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
5. McFadden ER Jr, Lyons HA. N Engl J Med. 1968;278(19):1027.
6. Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. Eur J Emerg Med. 2014;21(2):81.
7. Jamali H, Castillo LT, Morgan CC, et al. Racial disparity in oxygen saturation measurements by pulse oximetry: evidence and implications. Ann Am Thorac Soc. 2022;19:1951.
8. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, et al. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. JAMA. 1983;249:2043-6.
9. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? Thorax. 1995;50:186-8.
10. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, et al. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. Chest. 1991;100:14-6.
11. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;9:CD000052.
12. Newman KB, Milne S, Hamilton C, et al. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. Chest. 2002;121:1036-41.
13. Hui DS, Chow BK, Chu LC, et al. Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer. Chest. 2009;135:648-54.
14. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2006;19:139-47.
15. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. (NIH publication no. 08-4051).
16. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD001284.



17. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD012977.
18. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005;60:740-6.
19. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002308.
20. Li CY, Liu Z. Effect of budesonide on hospitalization rates among children with acute asthma attending paediatric emergency department: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2021;17:152-63.
21. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD000195.
22. Kirkland SW, Cross E, Campbell S, et al. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD012629.
23. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, et al. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA.* 1988;260:527-9.
24. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet.* 1986;1:181-4.
25. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest.* 2002;122:624-8.
26. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med.* 2000;39:794-7.
27. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med.* 2002;96:950-4.
28. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet.* 1993;341:324-7.
29. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD001490.
30. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med.* 2000;172:96.
31. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23:432-.

32. Reddy VG. Auto-PEEP: how to detect and how to prevent—a review. *Middle East J Anesthesiol.* 2005;18:293-312.
33. Mayo P, Radeos MS. The severe asthmatic: intubated and difficult to ventilate. In: Brenner BE, editor. *Emergency asthma.* New York: Marcel Dekker; 1999. p. 469-87.
34. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:870-4.
35. Corbridge T, Corbridge S. Severe asthma exacerbation. In: Fink M, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Textbook of critical care.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 587-97.
36. Jonathan K. Zakrajsek, MS; Sung-Joon Min, PhD; P. Michael Ho, MD; Tyree H. Kiser, PharmD et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Asthma Exacerbations With Respiratory Failure. *CHEST* 2023; 163(1):38-51
37. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002742.
38. Normansell R, Sayer B, Waterson S, et al. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD002741.
39. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:29-34.
40. Ramakrishnan, S ; Russel , RE ; Mahmood , HR ; Krassowska, K ; Melhorn, J ; Bafadhel, M et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with Benralizumab (ABRA) : a double blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13:59-68
41. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med.* 2004;98:777-81.
42. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, et al. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. *J Intensive Care Med.* 2003;18:275-85.
43. Pollack CV Jr, Pollack ES, Baren JM, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:934-40.
44. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med.* 2002;113:371-8.
45. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:386-93.

DPOC e Asma – Definitivamente duas doenças distintas

COPD and Asthma – Definitely two distinct diseases



Claudia Henrique Costa¹

Bruna Provenzano²; Thiago Bartholo³

1 Professora Titular de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenadora da Disciplina de Pneumologia da UERJ. Chefe do Departamento de Doenças do Tórax da Faculdade de Ciências Médicas. Coordenadora de Ensino da Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ

2 Médica Pneumologista do Serviço de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3 Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela FCM – UERJ; Coordenador da Pneumologia – Clínica Cliged

E-mail: ccosta.uerj@gmail.com

Resumo

A asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são doenças respiratórias crônicas caracterizadas pela obstrução ao fluxo expiratório de elevada prevalência mundial. Apesar de compartilharem manifestações clínicas, mecanismos fisiopatológicos e possam coexistir no mesmo paciente, são entidades distintas não somente em sua origem como também em relação à resposta ao tratamento. O presente artigo tem como objetivo a revisão dos mecanismos imunoinflamatórios, desde a barreira epitelial ao parênquima pulmonar, com o intuito de fundamentar essa distinção.

Do ponto de vista fisiopatológico, a asma caracteriza-se predominantemente por uma resposta inflamatória tipo 2 (T2). O epitélio ativado libera alarminas (principalmente TSLP e IL-33), estimulando a produção de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13) que levam à hiperresponsividade brônquica e remodelamento das vias aéreas. Já na DPOC, a via inflamatória prioritária é a Th1/Th17 com recrutamento neutrofílico, estresse oxidativo e desbalanço protease/antiprotease, resultando em destruição do parênquima e espessamento brônquico. Contudo, 20-40% dos pacientes com DPOC podem apresentar características de inflamação T2 concomitante. Clinicamente, essas diferenças das vias inflamatórias definem a terapêutica: a asma tem o corticoide inalatório como primeira linha mandatória, enquanto a base da DPOC são os broncodilatadores, reservando-se o corticoide para perfis exacerbadores e/ou com perfil T2. O reconhecimento dos fenótipos e endótipos, por meio de biomarcadores, permite abandonar a visão histórica de que apenas asma tem inflamação T2, reconhecendo a heterogeneidade de ambas enfermidades, caminhando em direção a uma medicina de precisão. A identificação correta dos mecanismos subjacentes e traços tratáveis é essencial para a aplicação de terapias-alvo como os imunobiológicos, garantindo melhora no prognóstico e controle dos sintomas tanto para asma quanto para DPOC.

Palavras-Chave: Asma, DPOC, inflamação T2, traço tratável.

Abstract

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are chronic respiratory diseases characterized by obstruction to expiratory airflow with a high prevalence worldwide. Although they share clinical manifestations, pathophysiological mechanisms, and

can coexist in the same patient, they are distinct entities not only in their origin but also in relation to their response to treatment. This article aims to review the immunoinflammatory mechanisms, from the epithelial barrier to the lung parenchyma, in order to substantiate this distinction.

From a pathophysiological point of view, asthma is predominantly characterized by a type 2 (T2) inflammatory response. The activated epithelium releases alarmins (mainly TSLP and IL-33), stimulating the production of cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) that lead to bronchial hyperresponsiveness and airway remodeling. In COPD, the primary inflammatory pathway is Th1/Th17 with neutrophilic recruitment, oxidative stress, and protease/antiprotease imbalance, resulting in parenchymal destruction and bronchial thickening. However, 20-40% of COPD patients may present with concomitant T2 inflammation characteristics. Clinically, these differences in inflammatory pathways define therapy: asthma has inhaled corticosteroids as a mandatory first-line treatment, while COPD is based on bronchodilators, reserving corticosteroids for exacerbating and/or T2 profiles. The recognition of phenotypes and endotypes, through biomarkers, allows us to abandon the historical view that only asthma has T2 inflammation, recognizing the heterogeneity of both diseases and moving towards precision medicine. Correctly identifying the underlying mechanisms and treatable traits is essential for the application of targeted therapies such as immunobiologics, ensuring improved prognosis and symptom control for both asthma and COPD.

Keywords: Asthma, COPD, T2 inflammation, treatable trait.



Introdução

Asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) são doenças respiratórias obstrutivas caracterizadas tanto pela heterogeneidade de apresentação quanto pela inflamação crônica das vias aéreas e do parênquima pulmonar. [1, 2] São entidades de elevada prevalência, atingindo de 1 a 29% da população mundial [3, 4], além de haver uma expectativa de aumento na incidência para os próximos anos [5]. Apesar de apresentarem sobreposição de mecanismos fisiopatológicos e de compartilharem algumas manifestações clínicas, são patologias distintas em sua origem e resposta ao tratamento. [6]

A carga global da DPOC é heterogênea entre regiões e faixas etárias. Estudos e modelos recentes estimam que a prevalência de DPOC permanece substancial nas populações adultas e tende a aumentar em números absolutos nas próximas décadas, com projeções aproximando-se de centenas de milhões de casos até 2050 — um crescimento particularmente marcado em países de baixa e média renda e entre mulheres, reflexo do envelhecimento populacional, da persistência da exposição a combustíveis sólidos e do tabagismo feminino em expansão em algumas regiões. Essas variações regionais têm impacto direto nas prioridades de saúde pública: enquanto em áreas de alta renda a estratégia foca em cessação tabágica e monitorização de fumantes idosos, em muitas regiões da África, Ásia e América Latina a prevenção deve também priorizar a redução da exposição à fumaça de biomassa e a melhoria do diagnóstico por meio de acesso ampliado à espirometria. [7]

A epidemiologia da asma tem padrão distinto — mais prevalente entre crianças e adolescentes, mas com carga substancial também em adultos, variando muito entre países e dentro de países entre áreas urbanas e rurais. As pesquisas globais mostram elevada prevalência de sintomas de asma em adolescentes em muitas regiões (com picos em alguns países de baixa e média renda onde o diagnóstico formal é subnotificado), enquanto as taxas de mortalidade por asma permanecem mais elevadas em adultos mais velhos em contextos com menor acesso a cuidados e controle adequado. Essas diferenças por idade e região reforçam que intervenções públicas devem ser adaptadas: programas escolares de identificação e educação em regiões com alta prevalência juvenil; e, em



populações idosas e com comorbidades, estratégias para reduzir mortalidade (melhor acesso a corticoide inalatório, planos de ação e vacinação). [8]

Com os avanços na compreensão da imunologia respiratória, houve um melhor entendimento das vias inflamatórias subjacentes à asma e à DPOC, permitindo uma abordagem mais personalizada baseada em maior precisão. [9] Este artigo tem como objetivo revisar os principais mecanismos imunoinflamatórios da asma e da DPOC, desde a barreira epitelial até o parênquima pulmonar, destacando as diferenças e similaridades entre essas duas condições. Saber identificar corretamente se o paciente tem asma, DPOC ou a sobreposição das duas doenças tem implicação clínica, levando a um melhor desfecho para o paciente.

Fisiopatologia da Asma:

A asma é uma doença caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, onde o epitélio respiratório tem papel central na deflagração da resposta imune, levando à hiperresponsividade brônquica, hiperprodução de muco e remodelamento estrutural. [10] É reconhecido que o epitélio respiratório seja a primeira linha de defesa do pulmão. [10] Sendo assim, é fundamental que haja um mecanismo de resposta rápida e adaptativa aos diversos antígenos e alérgenos, aos quais se é exposto. [10] A partir dessa interação, ocorre uma resposta imune adaptativa e plástica, a qual varia de indivíduo para indivíduo. Em sua maioria, os pacientes asmáticos apresentam um padrão de resposta adaptativa do tipo 2, onde o sistema de alarminas, representado pela Linfopoietina Estromal Tímica (TSLP), interleucina (IL)-33 e IL-25, é deflagrado pelas células dendríticas. [10] Essa interação promove a mudança dos linfócitos Th0 em linfócitos Th2 junto com as células do sistema imune inato tipo 2 (ICL2), levando à liberação de interleucinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. [10,11] Cada uma dessas citocinas apresenta papel importante na fisiopatologia da asma com o padrão conhecido como T2 elevado. A IL-4 provoca mudança dos linfócitos B para plasmócito produtor de IgE. Ademais, ativa mastócitos e basófilos, os quais liberam mais citocinas que promovem o espessamento da membrana basal e remodelamento brônquico. [10] A IL-13 atua na hiperplasia das células caliciformes e no aumento da produção de muco, além de estimular o recrutamento dos eosinófilos para o tecido pulmonar. [10,11] A IL-5 promove ativação, maturação e permanência dos eosinófilos no tecido pulmonar. Esse processo inflamatório exagerado leva a alterações

estruturais conhecidas como remodelamento das vias aéreas, que incluem hipertrofia da musculatura lisa, metaplasia de células caliciformes, aumento da deposição de matriz extracelular e espessamento da membrana basal. No longo prazo, esse processo inicialmente reversível se torna permanente, levando à perda de função pulmonar. [10]

Fisiopatologia da DPOC:

A DPOC é uma doença crônica com curso progressivo que causa limitação ao fluxo aéreo, declínio da função pulmonar, tosse persistente e dispneia. [2] A exposição a poluentes como fumaça de biomassa e, principalmente, o tabagismo associado à predisposição genética e fatores sociais são determinantes. Embora haja amplo relato sobre a associação da exposição ambiental com a patogenia da doença, ainda existe uma lacuna do conhecimento relativo ao processo de sinalização celular aberrante decorrente da via de stress oxidativo e a reprogramação epigenética. [12] Os mecanismos fisiopatológicos fundamentais envolvidos são o remodelamento brônquico, o reparo anormal, o desbalanço entre as proteases e antiproteases, a amplificação inflamatória e a disfunção imune. [13] O remodelamento brônquico e o reparo anormal estão associados à ação do stress oxidativo sobre as células epiteliais, os fibroblastos e células endoteliais. Quando a defesa antioxidante se esgota frente à presença de espécies reativas de oxigênio ocorre o dano do DNA associado à redução da habilidade de reparo. Consequentemente, observa-se aceleração do processo de senescência celular e incapacidade de regeneração tecidual. As células epiteliais, por sua vez, aumentam a liberação de IL-1Beta, TNF-alfa, IL-8 e IL-6. A imunidade inata representada por macrófagos e neutrófilos leva à disfunção antibacteriana gerando inflamação, com importante participação do inflamossomo da via NLRP3. A função fagocítica do macrófago e do neutrófilo são comprometidas, reduzindo a efetividade antibacteriana. [13]

Na DPOC, a ativação da via Th1 /Th17 é a prioritária, sendo responsável pelo recrutamento de neutrófilos e macrófagos. Um dos fatores relacionados aos neutrófilos é o que classicamente conhecemos como desbalanço protease /antiprotease, com predomínio das proteínas que causam dano tecidual. Nos pacientes com redução da atividade da alfa 1 antitripsina, o aumento da inflamação neutrofílica causa liberação de proteases (catepsinas, elastases de neutrófilos e metaloproteinases) gerando consequente destruição das paredes alveolares. No entanto, mesmo quando não há redução da alfa-1

antitripsina, a participação neutrofílica é expressiva na maioria dos pacientes. A liberação de DNA para o meio extracelular (NETose) leva a aumento de IL-8 e IL1 Beta. As Nets (teias extracelulares de neutrófilos) são ricas em proteínas citrulinadas que propiciam a reação auto-imune local. [13,14]

O cenário pró inflamatório leva à redução de células T e B reguladoras e aumento das células B efetoras produtoras de IL-6, além de células T efetoras produtoras de TNF-alfa e Interferon- Gama. [13]

Outro ator importante, cada vez mais descrito, são as vesículas extracelulares, essenciais para a comunicação entre as células patogênicas na DPOC, acelerando a progressão da doença. [15]

O processo inflamatório predominante, como vimos acima, é o neutrofílico. Entretanto, em torno de 20-40% dos pacientes com DPOC apresentam também inflamação T2, eosinofílica. As duas podem coexistir havendo predomínio de uma ou da outra. O processo inflamatório, assim como na asma, se inicia com a liberação de alarminas, principalmente IL-33, que ativa diversos outros fatores incluindo eosinófilos. As interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 passam a fazer parte do processo de doença gerando produção de muco, remodelamento brônquico, ativação de células B, [13,15] carreamento e produção de eosinófilos, além de diversos outros mecanismos patológicos. Observamos, entretanto, algumas diferenças em relação à asma. Destacam-se: a) Os níveis de IL-4 são bem menos elevados do que aqueles encontrados no paciente com asma, diferente do que ocorre com a IL-5 e a IL-13, que podem estar bem elevadas nos pacientes com DPOC, principalmente em não tabagistas; b) Os genes expressos pelas células epiteliais são diferentes daqueles observados na asma; c) A composição do espessamento da membrana basal é distinta; d) A produção de tampão de muco não está diretamente relacionada ao número de eosinófilos como na asma, podendo ter fisiopatologia distinta entre as duas doenças, e) Pacientes com DPOC não costumam apresentar abundantes eosinófilos intra-epiteliais; f) Apesar da IL-13 estar frequentemente elevada, a correlação com a medida da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) pode não ocorrer, especialmente em tabagistas, já que o vício pode reduzir a liberação de óxido nítrico ; g) A ativação de mastócito independe da presença de IgE na DPOC. [16]

Desta forma, observamos uma diferença fisiopatológica importante entre asma e DPOC configurando estarmos diante de duas doenças distintas.

Os mecanismos acima descritos causam, consequentemente, manifestações clínicas e funcionais diferentes, embora mantenham algumas similaridades, conforme abordaremos a seguir.

Semelhanças e Diferenças clínico-funcionais:

Na década de 60, foi proposta uma definição para as doenças respiratórias obstrutivas crônicas, separando enfisema, bronquite crônica e asma. [17] Nesse cenário, foi desenvolvida a “hipótese holandesa”, a qual considerava asma e DPOC manifestações diferentes do mesmo processo patológico.[18] Nos anos subsequentes, o avanço na identificação dos mecanismos fisiopatológicos permitiu não só distinguir a DPOC da asma [19], mas também reconhecer que determinadas vias inflamatórias podem coexistir nas duas doenças.[20] Sindromicamente, os pacientes sofrem os sintomas decorrentes da obstrução ao fluxo expiratório e, a partir de características elementares, tenta-se classificá-los em um dos polos. Em cenários como pacientes mais idosos e que fumaram, a distinção nem sempre é possível, reforçando a importância de reconhecer mais do que o diagnóstico clínico, a via inflamatória subjacente que está produzindo os sintomas.[20] A partir de biomarcadores, a correta identificação dos perfis de paciente permite uma terapia guiada e reforça a heterogeneidade presente nas duas doenças. [21]

Na prática clínica, orienta-se a abordagem sindrômica. A aproximação da medicina de precisão e o cotidiano da atenção primária reforça a importância de enaltecer as diferenças e similaridades das duas doenças. A tabela 1 reúne as características que auxiliam na distinção entre as duas doenças.

Tabela 1 - Características da asma e da DPOC

Característica	Asma	DPOC
Idade	Na infância ou fase adulta	Geralmente após os 40 anos
Etiologia	Indeterminada, mas relacionada à exposição ambiental a alérgenos, frio, pólen e vírus	Exposição prolongada a fumaça e queima de combustível fóssil
História Familiar	Presente na maioria dos casos	Nem sempre presente, mas nos casos de deficiência de AAT pode haver história familiar positiva
Resposta inflamatória	85% dos pacientes apresentam padrão de resposta T2	80 a 60% dos pacientes apresentam padrão de resposta Th1/Th17
Padrão de sintomas	Os sintomas pioram pela manhã e à noite	Geralmente não variam muito ao longo do dia
Resposta ao corticoide	Na maioria das vezes, apresenta excelente resposta ao corticoide	A resposta é mais expressiva em pacientes exacerbadores. Se utilizado em excesso, pode aumentar risco de pneumonia
Disfunção epitelial	Epitélio respiratório sensibilizado e permeável	Maior permeabilidade e perda das junções celulares, associado à disfunção ciliar e redução de IgA
Remodelamento	Marcado em fases avançadas da doença com hipertrofia muscular, fibrose peribrônquica e espessamento da membrana basal	Marcado desde o início da doença com ruptura alveolar e perda das fibras elásticas
FeNO	Geralmente mais elevado, com valores acima de 25 ppm	Pode estar elevado, mas nos fumantes há redução dos valores
IgE	Geralmente elevado nos pacientes com alergia associada	Pode estar elevado
Eosinófilo sérico	Geralmente elevado e associado a exacerbção e controle difícil dos sintomas	Em 20 a 40% dos pacientes pode estar elevado, sendo marcador de maior chance de resposta ao corticoide
Eosinófilo escarro	Acima de 2% é considerado marcador T2	Acima de 2% é considerado marcador T2
TC de tórax	Aprisionamento aéreo e espessamento peribrônquico	Enfisema, impactação mucoide e espessamento peribrônquico
Espirometria	Geralmente normal entre as crises. VEF ₁ é marcador prognóstico	Definidor de diagnóstico
Reversibilidade	Fluxo expiratório variável e obstrução reversível	Fluxo expiratório reduzido permanentemente, sendo geralmente progressivo
DLCO	Geralmente normal. Pode estar aumentada	Geralmente reduzida
Pletismografia	Pode ter aumento do VR	Pode ter aumento do VR e da CPT
Oscilometria	R5 elevado, com AX aumentado. Importante variabilidade ao broncodilatador.	R5-R20 elevado com X5 e AX elevados. Menor intensidade à resposta broncodilatadora.

Legenda: AAT: alfa-1 antitripsina, IgA: imunoglobulina A; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; IgE: imunoglobulina E; TC tomografia computadorizada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total; R: resistência; X: reatância



Aplicação terapêutica das similaridades e diferenças das cascatas inflamatórias:

O marco fisiopatológico da asma é a obstrução derivada da inflamação crônica. Por muito tempo, compreendeu-se a doença como obstrutiva com foco em broncodilatação. Desde 2019, houve uma mudança pivotal na interpretação da asma, sendo abolido o uso de broncodilatador em monoterapia. [2] Em contraposição, embora se reconheça que a DPOC seja uma doença inflamatória crônica, ainda se tem como base do tratamento os broncodilatadores. [1] Logo, asma sempre conduzirá para o uso de corticoide inalatório como primeira linha de tratamento, enquanto a DPOC colocará os broncodilatadores como etapa inicial.

Na identificação do endótipo, se utilizam os biomarcadores nas duas doenças. O eosinófilo tanto na asma quanto na DPOC denuncia um estado inflamatório tipo 2 corticorresponsivo. [2] Na DPOC, quando associado ao perfil exacerbador, o corticoide inalatório é adicionado à broncodilatação, formando a tripla terapia. [2] Já na asma, independente do perfil inflamatório, o corticoide é visto como a primeira linha de tratamento. De forma semelhante, tanto na asma quanto na DPOC, quando há refratariedade dos sintomas e manutenção da exacerbação, está orientada a identificação de traços tratáveis para adição terapêutica com terapia-alvo.

Independentemente da doença respiratória crônica, seja asma, seja DPOC, o paciente deve ter papel central no controle dos seus sintomas, sendo orientado um plano de ação, ensino da técnica inalatória, verificação da adesão ao tratamento, retirada do contato com os fatores exacerbadores, prevenção de infecção com vacinação e reabilitação com atividade física e fisioterapia respiratória. Seja qual for a doença, a autonomia do paciente e seu papel central na tomada de decisões deve ser valorizado, visto que todo fluxograma de decisão depende de algo único: a queixa do doente.

Perspectivas sobre o Conhecimento das Diferenças entre Asma e DPOC

O avanço na compreensão das vias imunológicas da asma e da DPOC tem permitido diferenciar de forma mais precisa essas condições, abandonando a visão histórica de que seriam manifestações de um mesmo espectro de doença. A caracterização de fenótipos e endótipos, assim como a utilização de biomarcadores como medida de eosinófilos no sangue periférico e FeNO, tem possibilitado terapias mais direcionadas,





aumentando o controle da doença e reduzindo exacerbações [22] Esse refinamento diagnóstico também auxilia no manejo de pacientes com a sobreposição das duas doenças, que podem representar um desafio terapêutico. [23]

Outro desdobramento importante é o desenvolvimento de terapias biológicas, inicialmente voltadas para asma grave, mas que agora vêm sendo estudadas em subgrupos de DPOC com inflamação T2. A possibilidade de bloquear seletivamente citocinas como IL-5 e IL-13 pode alterar de forma significativa o prognóstico desses pacientes, principalmente daqueles não tabagistas ou com fenótipo eosinofílico. Essa integração entre imunologia, genética e farmacologia reforça a tendência de uma medicina personalizada, com redução do uso indiscriminado de corticoides e menor risco de efeitos adversos. [24]

Finalmente, o reconhecimento precoce dos mecanismos de inflamação e remodelamento estrutural abre caminho para estratégias de prevenção mais efetivas. A incorporação de programas de cessação do tabagismo, vacinação, reabilitação pulmonar e monitoramento digital pode modificar a história natural da DPOC e da asma grave. [25] Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. [26] O futuro do manejo dessas doenças parece apontar para uma abordagem multimodal, que combine terapias farmacológicas personalizadas, tecnologia de monitoramento remoto e educação em saúde para garantir melhor adesão e autonomia do paciente.

Conclusão

A asma e a DPOC são doenças distintas em sua origem, fisiopatologia e resposta terapêutica, embora compartilhem sintomas e possam coexistir em determinados pacientes. A correta diferenciação entre essas entidades é essencial para o manejo clínico, permitindo a aplicação de terapias mais eficazes e seguras. Com os avanços no entendimento das vias inflamatórias e na disponibilidade de terapias-alvo, abre-se a perspectiva de uma abordagem cada vez mais individualizada, que privilegia o controle de sintomas, a prevenção de exacerbações e a melhora da qualidade de vida. O desafio permanece em levar esse conhecimento para a prática clínica cotidiana, garantindo acesso





equitativo às inovações terapêuticas e fortalecendo a integração entre atenção primária e medicina especializada.



Referências

1. Gina 2025
2. GOLD 2025
3. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):447-458. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35279265; PMCID: PMC9050565.
4. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102865. Published 2022 Sep 15. doi:10.1183/13993003.02865-2021
5. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, Zar HJ, Vuong V, Tellez D, Gondalia R, Rice MB, Nunez CM, Wedzicha JA, Malhotra A. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1;6(12):e2346598. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598. PMID: 38060225; PMCID: PMC10704283.
6. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):183-192. doi:10.1038/nri2254
7. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2346598. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.46598
8. World Health Organization. *Asthma fact sheet*. WHO; 2024
9. Morishima Y, Hizawa N. Clinical Benefits of Targeting Treatable Traits in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Intern Med*. 2025 Jan 1;64(1):17-23. doi: 10.2169/internalmedicine.3353-23. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38432980; PMCID: PMC11781935.
10. Hamida et al. The basic immunology of asthma Hammad, Cell, Volume 184, Issue 6, 1469 – 1485
11. Reza, M.I.; Ambhore, N.S. Inflammation in Asthma: Mechanistic Insights and the Role of Biologics in Therapeutic Frontiers. *Biomedicines* 2025, 13, 1342. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13061342>
12. Yeung-Luk, Wally, Swaby, et al.: Epigenetic Reprogramming in COPD. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* . 2024;70(3):165-177
13. Zhou, K., Wen, Q., Zuo, Y., Bai, G., & Sun, R. (2025). Pathogenic Cell in COPD: Mechanisms of Airway Remodeling, Immune Dysregulation, and Therapeutic Implications. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 20, 2925–2943. <https://doi.org/10.2147/COPD.S523519>
14. Keir HR, Chalmers JD. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210241 [DOI: 10.1183/16000617.0241-2021].

15. Liu, S., Tan, X. & Liu, S. The role of extracellular vesicles in COPD and potential clinical value. *Respir Res* **25**, 84 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02719-z>
16. Beech A, Higham A, Booth S, et al. Type 2 inflammation in COPD: is it just asthma? *Breathe* 2024; 20: 230229 [DOI: 10.1183/20734735.0229-2023].
17. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ, editors. *Bronchitis*. Assen, The Netherlands: Royal Van Gorcum; 1961. pp. 43–59.
18. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):240-244. doi:10.1164/rccm.2604008
19. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, Cohen SE, Newbold P, Rapley L, Woods J, Rugman P, Pavord ID, Newby C, Burton PR, May RD, Brightling CE. Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):63-72. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.035. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25129678; PMCID: PMC4282726.
20. Agustí A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 47: 410-419, 2016.
21. Morishima Y, Hizawa N. Clinical Benefits of Targeting Treatable Traits in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Intern Med*. 2025 Jan 1;64(1):17-23. doi: 10.2169/internalmedicine.3353-23. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38432980; PMCID: PMC11781935.
22. Beech A, Higham A, Booth S, Tejawani V, Trinkmann F, Singh D. Type 2 inflammation in COPD: is it just asthma? *Breathe (Sheff)*. 2024 Nov 12;20(3):230229. doi: 10.1183/20734735.0229-2023. PMID: 39534492; PMCID: PMC11555586
23. Morissette M, Godbout K, Côté A, Boulet LP. Asthma COPD overlap: Insights into cellular and molecular mechanisms. *Mol Aspects Med*. 2022 Jun;85:101021. doi: 10.1016/j.mam.2021.101021. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34521557
24. Varricchi G, Poto R. Towards precision medicine in COPD: Targeting type 2 cytokines and alarmins. *Eur J Intern Med*. 2024 Jul;125:28-31. doi: 10.1016/j.ejim.2024.05.011. Epub 2024 May 18. PMID: 38762432
25. Qian Y, Cai C, Sun M, Lv D, Zhao Y. Analyses of Factors Associated with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Nov 24;18:2707-2723.; Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS
26. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):497-511. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427530

Obesidade e Asma - um capítulo à parte

Obesity and Asthma - a separate chapter.

Resumo



Renato Azambuja

Médico pneumologista; Mestre em ciências médicas pela UERJ; Professor de pneumologia na Faculdade Mar Atlântico

E-mail: renatoazambuja@gmail.com

Asma e obesidade são duas condições crônicas inflamatórias altamente prevalentes que frequentemente coexistem, com indivíduos obesos apresentando incidência significativamente maior de asma comparada aos eutróficos. Essa associação é bidirecional e demonstra dimorfismo sexual, com mulheres obesas apresentando maiores taxas de asma que homens obesos. A fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos sobrepostos, incluindo inflamação sistêmica crônica de baixo grau mediada por adipocinas e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , leptina), vias inflamatórias T2 mediadas e fatores mecânicos relacionados à redução da capacidade residual funcional. Asmáticos obesos apresentam manifestações clínicas mais graves, incluindo menor função pulmonar basal, taxas aumentadas de exacerbações (50% maior que pacientes eutróficos), maiores taxas de hospitalização (2 a 4 vezes maior) e maior suscetibilidade a infecções respiratórias. Adicionalmente, exibem resposta reduzida aos tratamentos padrão da asma, incluindo beta-agonistas de curta duração, corticoides inalados e possivelmente terapias biológicas. O manejo desses pacientes requer abordagem multifatorial englobando perda ponderal (redução de apenas 5% melhora o controle da asma), atividade física aeróbica com efeitos anti-inflamatórios independentes da perda de peso, intervenções dietéticas ricas em frutas e vegetais, e opções farmacológicas. Notavelmente, os agonistas do receptor de GLP-1 emergiram como agentes terapêuticos promissores, demonstrando benefícios no controle da asma e redução de peso em pacientes asmáticos obesos diabéticos e não diabéticos, através de mecanismos que podem se estender além da perda de peso isoladamente. A cirurgia bariátrica representa uma opção para pacientes que falham em intervenções de estilo de vida e medicamentosas, mostrando redução significativa de exacerbações de asma. Essas abordagens terapêuticas emergentes oferecem novas perspectivas para melhor controle clínico nessa população de pacientes desafiadora.

Palavras-chave: Obesidade; Agonistas do receptor de GLP-1; Inflamação T2; Adipocinas; Função pulmonar; Intervenções para perda de peso.

Abstract

Asthma and obesity are two highly prevalent chronic inflammatory conditions that frequently coexist, with obese individuals presenting a significantly higher incidence of asthma compared to eutrophic counterparts. This association is bidirectional and demonstrates sexual dimorphism, with obese women showing higher asthma rates than obese men. The pathophysiology involves multiple overlapping mechanisms, including chronic systemic low-grade inflammation mediated by adipokines and pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , leptin), T2-mediated inflammatory pathways, and mechanical factors related to reduced functional residual capacity. Obese asthmatics present more severe clinical manifestations, including lower baseline pulmonary function, increased exacerbation rates (50% higher than eutrophic patients), higher hospitalization rates (2-4 times greater), and greater susceptibility to respiratory infections. Additionally, they exhibit reduced responsiveness to standard asthma treatments, including short-acting beta-agonists, inhaled corticosteroids, and possibly biological therapies. Management of these patients requires a multifaceted approach encompassing weight loss (even 5% reduction improves asthma control), aerobic physical activity with anti-inflammatory effects independent of weight loss, dietary interventions rich in fruits and vegetables, and pharmacological options. Notably, GLP-1 receptor agonists have emerged as promising therapeutic agents, demonstrating benefits in asthma control and weight reduction in both diabetic and non-diabetic obese asthmatic patients, through mechanisms that may extend beyond weight loss alone. Bariatric surgery represents an option for patients failing lifestyle and medical interventions, showing significant reduction in asthma exacerbations. These emerging therapeutic approaches offer new perspectives for improved clinical control in this challenging patient population.

Keywords: Obesity; GLP-1 receptor agonists; T2 inflammation; Adipokines; Pulmonary function; Weight loss interventions.



Introdução

A asma é uma doença de elevada prevalência, estando estimados cerca de 300 milhões de indivíduos asmáticos no mundo¹. Ao mesmo tempo, vivemos em uma era em que a obesidade, e suas condições associadas, se manifesta como grande causa global de morbidade. Ter sobrepeso ou obesidade constitui o quinto maior fator de risco mundial para mortalidade^{2,3}. No Brasil, a obesidade, cuja definição clássica se baseia em um índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, está presente em 40% dos adultos e 21% das crianças e adolescentes. É classificado como tendo sobrepeso os indivíduos que tem IMC entre 25 e 29,9.

Em 1999, Camargo e colaboradores demonstraram, numa coorte de enfermeiras americanas, que aquelas que se apresentam com obesidade tinham um risco 3 vezes maior de desenvolver asma quando comparado às eutróficas, durante um acompanhamento de 4 anos⁴. Esses achados foram corroborados numa grande meta-análise que sugeriu uma incidência 50% maior de asma em indivíduos com sobrepeso e obesidade comparativamente a controles eutróficos⁵.

A relação entre obesidade e asma é bidirecional: a obesidade pode desencadear a asma, e a asma pode contribuir para o ganho de peso. Além disso, há diferenças significativas entre os sexos—mulheres obesas têm taxas de asma mais altas (14,6%) do que homens obesos (7,1%)⁶.

Fisiopatologia

Tanto asma quanto obesidade podem ser definidas como doenças inflamatórias. Do ponto de vista evolutivo, o envolvimento de células adiposas na resposta inflamatória já estava presente em animais invertebrados. Nos insetos, a resposta imunológica inata é mediada em grande parte por um órgão denominado corpo gorduroso⁷. Suas células adiposas apresentam receptores para constituintes das paredes celulares de fungos e de bactérias. Ao entrarem em contato com os mesmos, tais receptores promovem o início de uma cascata de sinalização regida pelo fator nuclear κB (NF- κB) levando à secreção de peptídeos bactericidas além da ativação de outros mecanismos de defesa⁸. Nos seres humanos, a secreção de moléculas de fase aguda é exercida principalmente pelos



hepatócitos, todavia, os adipócitos também tem o seu papel nesta função. Foi demonstrado que os adipócitos humanos respondem a estímulos infecciosos e inflamatórios induzindo à expressão e secreção de diversas moléculas de fase aguda, incluindo TNF- α , inibidor da ativação de plasminogênio (PAI-1), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-15, haptoglobina, prostaglandina E2 entre outros, além de moduladores inflamatórios potenciais como leptina, adiponectina e resistina⁹.

A obesidade também está envolvida em estados inflamatórios fora de circunstâncias infecciosas. Particularmente a obesidade visceral, resulta em um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo grau, caracterizado por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no sangue, como interleucina IL-6, a IL-1, o fator de necrose tumoral- α e a leptina¹⁰. O aumento dos níveis de IL-6 no sangue, por sua vez, está associado a formas mais graves de asma, incluindo menor função pulmonar, piores sintomas e maior taxa de exacerbações^{9,10}. Pacientes com altos níveis de IL-6 também apresentam características da disfunção metabólica, como hipertensão, diabetes e IMC elevado¹⁰. A partir daí surge outro mecanismo de agravamento da asma, a disfunção metabólica associada.

As vias inflamatórias mediadas pelos linfócitos T2 são bem conhecidas na asma. Fisiologicamente essas vias inflamatórias tem um importante papel no controle de infestação por helmintos e também desempenham um papel de regulação metabólica. A IL-33, por exemplo, é um forte indutor de inflamação T2. Esta citocina foi encontrada originalmente no epitélio brônquico¹¹ e é encontrada em níveis aumentados quando os brônquios estão inflamados¹². A IL33 também estimula linfócitos T2 presentes dos tecidos adiposos a secretar IL-5, promovendo a maior concentração de eosinófilos e de macrófagos com ativação alternativa (macrófagos M2) nesses tecidos^{13,14}. Esses macrófagos de fenótipo alternativo, cuja ativação se dá na presença de citocinas T2 (como a IL-4 e a IL-13), tem uma função distinta daqueles com ativação clássica. Em vez de participarem no reconhecimento e eliminação de bactérias, passam a atuar no combate a parasitas e também na manutenção da homeostase do tecido adiposo visceral, mediando mecanismo como lipólise, sensibilidade à insulina e termogênese^{13,15,16}. De certa forma, esses mecanismos sugerem que a resposta inflamatória T2 pode ter um papel protetor no desenvolvimento da obesidade.

O conhecimento a respeito de outros efeitos metabólicos da IL-33 sugeriu a possibilidade de que sua redução em pacientes asmáticos, como resultado do tratamento anti-inflamatório com corticoesteroides ou medicações biológicas que reduzem a inflamação T2, pode estar relacionada a certos elementos presentes na síndrome metabólica. A IL-33 atua no sentido de estimular a termogênese, podendo contribuir como mecanismo de proteção para a obesidade. Neste sentido, o tratamento da asma pode piorar a obesidade e a síndrome metabólica. E isto não apenas pelos conhecidos efeitos metabólicos dos corticoesteroides no acúmulo de lipídeos nos tecidos adiposos, mas também através da inibição da IL-33. Tal efeito poderia se dar não apenas com o uso de corticoesteroides sistêmicos, mas também com corticoterapia inalatória e com uso de terapia biológica.

Além das vias inflamatórias T2, asma e obesidade também se relacionam através de mecanismos mecânicos, nutricionais e comportamentais. Do ponto de vista farmacológico, obesos asmáticos tem pior resposta aos corticoides inalados em função de uma depuração mais rápida e pior absorção da medicação^{17,18}. Também é possível que a inflamação T1, sabidamente aumentada nos obesos^{19,20}, também possa contribuir como um mecanismo inflamatório adicional para piorar a inflamação brônquica nos obesos asmáticos. Porém os mecanismos associados a esta associação são menos conhecidos. Uma hipótese é que os efeitos metabólicos da obesidade na imunidade e o aumento da inflamação T1 possam exercer uma disfunção imunológica nas vias aéreas, através da disfunção dos linfócitos T citotóxicos (tanto linfócitos T CD8 como natural killers). Essa hipótese ganhou força com a constatação de que os obesos apresentam maior risco de desenvolver formas graves de infecções respiratórias virais, como por exemplo pelo COVID-19 e influenza^{21,22}. Como também foi demonstrado que a obesidade e a síndrome metabólica aumentam o risco de exacerbações em asma^{23,24}, é possível que essa maior suscetibilidade às infecções virais seja responsável pela maior incidência de exacerbações.

Finalmente, existem aspectos não inflamatórios que também são relevantes na associação asma e obesidade. A carga de tecido adiposo acumulado no abdome e na cavidade torácica diminuem a capacidade residual funcional. Em função de um fenômeno fisiológico denominado interdependência, quando os volumes pulmonares estão reduzidos, o mesmo acontece com o diâmetro das vias aéreas²⁵. E sabemos, pela lei de

Poiseuille, que qualquer redução no raio de um brônquio eleva sua resistência a quarta potência²⁵. Assim, respirar em volumes pulmonares diminuídos aumenta o trabalho respiratório.

Manifestações clínicas e comorbidades

Comparativamente a seus pares eutróficos, os asmáticos obesos tem algumas características de maior gravidade. Apresentam, por exemplo, uma menor função pulmonar basal²⁶, o que lhes deixa mais suscetíveis a exacerbações, pois tem uma menor reserva funcional, de maneira que os impactos de perdas agudas de função pulmonar (em infecções respiratórias, por exemplo) são mais significativos. O risco de exacerbações, de fato, é 50% maior que nos eutróficos²⁷ e a incidência de hospitalizações é 2 a 4 vezes maior^{28,29}. Entre os hospitalizados, o risco de necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internação são maiores nos obesos³⁰. Os pacientes de maior IMC também tem um pior controle de sintomas e uso de medicação de resgate³¹. Embora, nesse caso, possa ser difícil identificar se os sintomas de limitação funcional são realmente causados pela asma, havendo a possibilidade de que, ao menos em parte, esses pacientes recorram a medicação de resgate sem que seja a asma a principal responsável pela limitação funcional naquele momento.

Obesos asmáticos tem maior risco de infecções respiratórias³², havendo, por exemplo, maior incidência de infecção por influenza, e maior risco de influenza grave³³. Em crianças asmáticas, a obesidade se mostrou um fator de risco para menor função pulmonar após a infecção pelo COVID19³⁴.

Pacientes obesos com asma têm um maior número de comorbidades relacionadas à obesidade em comparação com pacientes magros, algumas das quais podem impactar significativamente a asma. As comorbidades relevantes incluem gastroesofágica refluxo, apneia obstrutiva do sono e depressão. O refluxo gastroesofágico (DRGE) pode contribuir para uma asma mal controlada em alguns pacientes, mas não há dados convincentes de que este seja o caso em pacientes obesos com asma. Um estudo com pacientes asmáticos-obesos, sem sintomas de DRGE, a constatação de refluxo ácido por pHmetria não teve associação com pior controle da asma de maneira que não se deve realizar tratamentos empíricos para DRGE em obesos-asmáticos sem sintomas desta

comorbidade³⁵. A apneia obstrutiva do sono é mais prevalente em obesidade e pode estar associada a um controle deficiente da asma e piores desfechos clínicos³⁶. A depressão é outra comorbidade aumentada em obesos com possível efeito de pior controle na asma³⁷. Em geral, pacientes obesos com asma também têm comorbidades encontradas em pacientes com asma magros, como a rinite alérgica e polipose nasal, embora não tenhamos evidências de que a obesidade piores essas condições, em particular.

Considerações relativas a tratamentos

Em ambas as trilhas de tratamento propostas pelo GINA³⁸, o uso da medicação de resgate constitui um importante pilar no plano de tratamento de qualquer indivíduo asmático. No entanto, os pacientes obesos respondem pior aos broncodilatadores, sendo constatado um menor incremento de VEF₁ após o uso de beta agonistas de curta duração comparativamente aos pacientes eutróficos³⁹. Muitos estudos também demonstraram uma menor resposta aos corticoides inalados (CIs), seja isoladamente, seja em associação a um beta agonista de longa duração (LABAs)^{40,41,42}. A resposta a antimuscarínicos de longa duração (LAMA), entretanto, parece ser similar a dos pacientes eutróficos, ao menos no que diz respeito a ganho de função pulmonar⁴³. Curiosamente, obesos asmáticos em uso de xantinas tiveram uma maior taxa de exacerbações comparativamente ao grupo placebo⁴⁰.

Foram aventadas diferentes explicações para essa menor resposta aos tratamentos tradicionais pelos obesos-asmáticos. Possíveis mecanismos incluem menor fenótipo T2 nesses indivíduos^{41,44}, diferentes padrões ventilatórios nos obesos levando a mudanças farmacocinéticas que reduzem o depósito da medicação inalada na via aérea⁴² e mudanças bioquímicas que diminuem os efeitos anti-inflamatórios dos corticoides⁴⁵.

Em relação ao tratamento biológico, não foram realizados estudos prospectivos randomizados específicos para a poluição obesa-asmática. Dados de estudos retrospectivos sugerem que os obesos com asma grave e fenótipo T2 também se beneficiam de terapias com drogas anti IL5/IL5R, anti-IgE e anti IL4R, embora seja possível que haja uma menor magnitude de resposta seja em controle de sintomas seja em redução de exacerbações^{46,47,48}. Um desses estudos demonstrou redução do percentual de eosinófilos no escarro induzido, apenas no grupo de pacientes não obesos, indicando um

possível pior efeito em controle da inflamação T2 de via aérea nos obesos asmáticos⁴⁶. Também houve um estudo em que não se demonstrou benefício com uso de omalizumab em pacientes com obesidade e asma grave alérgica⁴⁹.

Uma das dificuldades na avaliação T2 nos obesos-asmáticos reside no fato de que a própria obesidade interfere nos biomarcadores utilizados em sua avaliação. Assim sendo, mudanças metabólicas existentes no obeso podem modificar o nível sérico de eosinófilos^{14,50,51}. A fração exalada de óxido nítrico (FENO) também está alterada em pessoas obesas⁵².

Existe um efeito adverso potencial nas terapias anti-inflamação T2 em se agravar a obesidade. Foi demonstrado em modelos murinos que as citocinas envolvidas na resposta T2 podem prevenir a obesidade, e que o seu bloqueio farmacológico poderia levar a aumento de peso^{14,53}. Por outro lado, o uso de corticoides sistêmicos claramente aumenta a obesidade. Ao prevenir exacerbações e reduzir a necessidade de corticoide sistêmico oral de manutenção, as terapias biológicas também podem contribuir para a melhora do peso corporal nos asmáticos graves, ao reduzir a carga de corticoide sistêmico a qual eles são submetidos.

Uma perda ponderal de 5% em obesos asmáticos já é suficiente para se alcançar alguma melhora no controle da asma⁵⁴ além de auxiliar no controle de possíveis comorbidades (sejam elas relacionadas ou não à asma). Entretanto, se obter uma perda ponderal significativa - e manter essa perda ao longo do tempo - configura um desafio para qualquer pessoa acima do peso, para os asmáticos em especial, existe a dificuldade adicional da limitação que sua doença respiratória pode eventualmente impor na prática de exercícios físicos. As vezes esses pacientes não conseguem sustentar um exercício aeróbico até o limiar anaeróbico - estado metabólico onde o gasto energético é mais intenso, levando a uma melhor contribuição para o déficit calórico necessário para se perder peso⁵⁵. Essa dificuldade é ainda maior nos pacientes que apresentam acentuação da obstrução brônquica induzida pelo exercício. Ainda assim, em todos os pacientes (mesmo nos eutróficos) a prática regular de atividade física aeróbica deve ser recomendada, havendo inclusive evidências de que essa modalidade de atividade física alcança efeitos anti-inflamatórios nas vias aéreas independentemente de haver perda ponderal^{56,57}.

Os aspectos dietéticos no tratamento do obeso-asmático também não podem ser negligenciados. A obesidade, frequentemente é associada a uma dieta de baixa qualidade, que inclui grande quantidade de açúcar e alimentos processados, e poucas frutas, fibras e vegetais folhosos. Alguns estudos sugerem um possível benefício de algumas intervenções alimentares em desfechos ligados a asma, também independentes em relação a perda de peso⁵⁸. Uma dieta de má qualidade pode promover inflamação brônquica e reduzir a resposta a broncodilatadores⁵⁹, e uma dieta rica em frutas e vegetais pode reduzir a incidência de exacerbações⁶⁰. É possível que essas intervenções dietéticas consigam alterar outras variáveis metabólicas que tem impacto na asma, além da obesidade em si. Há indícios, por exemplo, que um aumento da resistência a insulina (avaliada pelo índice HOMA) pode resultar em queda do VEF₁⁶¹. Posteriormente foi verificado que a resistência a insulina é comum na asma e acarreta em piora do VEF₁ e pior resposta a broncodilatadores e esteroides.

Não se sabe se intervenções farmacológicas que interfiram na resistência insulina interferem na asma. De fato, redução de inflamação brônquica ou ganho de função pulmonar não são desfechos comumente usados em ensaios clínicos de drogas hipoglicemiantes. Alguns estudos pequenos, no entanto, apontaram certas tendências. Foi demonstrado, por exemplo, que em pacientes com asma e diabetes tipo 2 (DM2), o uso de metformina reduziu exacerbações, visitas ao pronto-socorro por eventos ligados à asma e hospitalizações causadas pela asma^{62,63,64}. Com as tiazolidinedionas, os resultados em melhora de desfecho de asma são controversos e há preocupações com efeitos adversos como ganho ponderal e tumor de bexiga^{65,66,67}. Um estudo observacional retrospectivo sugeriu uma modesta redução na incidência de asma em obesos com DM2 tratados com sulfoniluréias, mas hipoglicemia severa e efeitos adversos cardiovasculares constituem limitadores no seu uso⁶⁸. Estudos com inibidores da DPP-4 falharam em demonstrar benefícios no controle da asma em obesos-asmáticos diabéticos^{69,70}.

O uso crescente dos análogos de GLP-1, seja no tratamento da diabetes ou na obesidade, tem se mostrado promissor no controle de diversas comorbidades associadas à síndrome metabólica, obtendo sucesso em controlar glicemia, reduzir risco cardiovascular e promover perda ponderal⁷¹. O peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1 (GLP-1) estimula a secreção de insulina pelas células do pâncreas em estados de hiperglicemia. Os análogos do GLP-1 promovem proliferação de células beta

pancreáticas, estimulam a secreção de insulina e inibem a secreção de glucagon⁷². Além disso, contribuem para perda de peso ao induzir saciedade e lentificar o esvaziamento gástrico, o que leva a redução do aporte calórico dietético. Os análogos do GLP-1 tem potencial para atuar em muitas vias inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da asma comórbida aos obesos⁷³. Em modelos murinos, a administração desses medicamentos promoveu redução da IL-33, controle de inflamação eosinofílica e neutrofílica nas vias aéreas, redução de diversas citocinas relacionadas à inflamação T2, redução da produção de muco e menor hiper-reatividade de vias aéreas após estímulo com alérgenos fúngicos e antígenos virais^{74,75,76}.

Muitos estudos mostraram melhora em desfechos relacionados à asma em pacientes com DM2 e asma comórbida tratados com análogos de GLP-1. Um primeiro e pequeno estudo não controlado mostrou que após um ano de tratamento com liraglutida, os pacientes que perderam mais peso tiveram melhora dos sintomas da asma e menor taxa de exacerbações⁷⁷. Posteriormente, uma coorte retrospectiva que incluiu 5940 pacientes, mostrou que os pacientes com DM2 não controlado que iniciaram uso de análogo de GLP-1 tiveram menos exacerbações de asma em 6 meses do que os que acrescentaram ao seu tratamento uma sulfonilureia, inibidor de DPP-4, inibidor de SGLT-2 ou insulina⁷⁸. Albogami e colaboradores demonstraram numa coorte que incluiu cerca de 13.000 paciente diabéticos com doença pulmonar obstrutiva (essa série incluiu asmáticos e pacientes com DPOC) que o acréscimo de análogos de GLP-1 diminuiu a taxa de hospitalização por exacerbação da doença obstrutiva comparativamente ao início de inibidor de DPP-4⁷⁹. Os estudos citados até aqui foram realizados em pacientes com DM2, não sendo necessariamente obesos. Mas e quanto ao benefício dos análogos de GLP-1 em pacientes asmáticos obesos sem DM2? Também há indícios de benefício. Uma coorte retrospectiva que incluiu 10.111 obesos asmáticos tratados com análogos de GLP-1 apresentou melhor controle da asma e mais perda ponderal comparativamente a 50.555 obesos asmáticos do grupo controle (que não usou análogo de GLP-1). Aquele grupo apresentou também maior perda ponderal em relação a este⁸⁰.

Uma área de incerteza no que tange aos análogos de GLP-1 é o questionamento se os seus efeitos na asma se dão de forma independente da perda ponderal. De fato, os pulmões apresentam a maior quantidade de receptores de GLP-1 de todo o organismo⁸¹ e as taxas de GLP-1 são maiores no lavado broncoalveolar do que no sangue^{82,83}. Embora



este hormônio tenha sido descrito originalmente como oriundo das células neuroendócrinas intestinais, estes dados tornam plausível pensar que também pode ser produzido pelas células neuroendócrino pulmonares. O GLP-1 é uma molécula com capacidade anti-inflamatória. É sabido que o efeito anti-inflamatório dos corticosteroides na via aérea se da, em parte, através da transcrição gênica induzida pelo fator nuclear kappa B (NF- κ B). Os análogos de GLP-1 reduzem os níveis séricos de TNF-alfa, proteína C reativa e de NF- κ B⁸⁴. Interessante também notar que os eosinófilos de pacientes com asma alérgica expressam uma quantidade menor de receptores de GLP-1 do que os eosinófilos de não asmáticos⁸⁵. Estes dados sugerem que o efeito desses medicamentos na melhora da asma pode acontecer além da perda ponderal.

Nos pacientes que falham em perder peso a partir de mudanças de estilo de vida e terapias medicamentosas, as cirurgias bariátricas, em suas diferentes modalidades, podem constituir uma opção. De fato, assim como foi visto em outras comorbidades frequentemente associadas à obesidade, a cirurgia bariátrica consegue melhor o controle dos pacientes obesos-asmáticos^{86,87,88}. Em um estudo, houve redução significativa na incidência de exacerbações de asma nos dois anos que se seguiram à cirurgia bariátrica, comparativamente a dois anos prévios a ela⁸⁸.

Conclusões

Na asma associada a obesidade, existe um desafio terapêutico adicional, em função da pior resposta destes pacientes ao tratamento padrão da asma. A perda ponderal é um aspecto fundamental no tratamento mas que também envolve suas próprias dificuldades, uma vez que a obesidade é considerada uma doença crônica, progressiva e recidivante. Felizmente, novas opções de tratamento clínico, sobretudo com os análogos de GLP-1, tem trazido novas perspectivas para os pacientes obesos, com controle de muitas comorbidades ligadas à doença. Há sinais de que também a asma se beneficia dessas inovações terapêuticas, abrindo as portas do controle clínico para pacientes que até então não conseguiam chegar nesse patamar.



Referências

1. Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Bousquet JB, Canonica GW, Cruz AA, Kaliner M et al. State of World Allergy Report 2008: allergy and chronic respiratory diseases. WAO Journal 2008; Suppl 1:S4-17.
2. World Health Organization. Global Health Risks. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/.
- 3- Sung H, Siegel R.L, Torre L.A, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. CA Cancer J Clin. 2019;69(2):88–112.
4. Camargo C.A, Weiss S.T, Zhang S, Willett W.C, Speizer F.E. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med. 1999;159(21):2582–2588.
5. Beuther D.A, Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(7):661–666.
6. Contreras Z.A, Chen Z, Roumeliotaki T, et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. Eur Respir J. 2018;52(3).
7. Johnston R.A, Zhu M, Rivera-Sanchez Y.M, et al. Allergic airway responses in obese mice. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(7):650–658.
8. Jones R.L, Nzekwu M.-M.U. The effects of body mass index on lung volumes. Chest. 2006;130(3):827–833.
9. Lumeng C.N, Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2011;121(6):2111–2117.
10. Peters M.C, McGrath K.W, Hawkins G.A, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. Lancet Respir Med. 2016;4(7):574–584.
11. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. Journal of Inflammation 2011, 8-22
12. Haraldsen G, Balegh J, Pallheimer J et al. Interleukin-33 - cytokine of dual function or novel alarmin? Trends Immunol 2009, 30:227-233.
13. Wu D, Molofsky A.B, Liang H.-E, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. Science. 2011;332(6026):243–247.
14. Molofsky A.B, Nussbaum J.C, Liang H.-E, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. J Exp Med. 2013;210(3):535–549.
15. Cautivo K.M, Molofsky A.B. The skinny: pancreatic ILC2s promote insulin secretion. Immunity. 2017;47(5):812–814.
16. Peters M.C, Fahy J.V. Type 2 immune responses in obese individuals with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):633–634.

17. Goleva E, Covar R, Martin RJ, Leung DY. Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):357-60.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.013>.
18. Forno E, Lescher R, Strunk R, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):741-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.010>.
19. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions*. 2005;33(5):1078-1081.20- Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;71(1):92-100.
21. Morgan O.W, Bramley A, Fowlkes A, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*. 2010;5(3):e9694.
22. Guan W.-J, Ni Z.-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *N Engl J Med*. 2020.
23. Tang M, Henderson R.J, Holbrook J.T, et al. Does obesity increase respiratory tract infections in patients with asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):954-961 e6.
24. Wong-McGrath K, Denlinger L.C, Bleecker E.R, et al. Internet-based monitoring in the severe asthma research program identifies a subgroup of patients with labile asthma control. *Chest*. 2018;153(2):378-386.
25. West JB. *Fisiologia Respiratória - 6a edição*. Manole Ltda, 2002. Capítulo7, pág 98.
26. Peters U, Subramanian M, Chapman D.G, et al. BMI but not central obesity predisposes to airway closure during bronchoconstriction. *Respirology*. 2019;24(6):543-550.
27. Schatz M, Zeiger R.S, Zhang F, Chen W, Yang S.-J, Camargo C.A. Overweight/obesity and risk of seasonal asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):618-622.
28. Mosen D.M, Schatz M, Magid D.J, Camargo C.A. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):507-511.e6.
29. Holguin F, Bleecker E.R, Busse W.W, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1486-1493.e2.
30. Luthe S.K, Hirayama A, Goto T, Faridi M.K, Camargo C.A, Hasegawa K. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1936-1941.e4.
31. Quinto K.B, Zuraw B.L, Poon K.-Y.T, Chen W, Schatz M, Christiansen S.C. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):964-969.
32. Ubags N.D.J, Stapleton R.D, Vernooij J.H.J, et al. Hyperleptinemia is associated with impaired pulmonary host defense. *JCI Insight*. 2016;1(8).

33. Paich H.A, Sheridan P.A, Handy J, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 influenza A virus. *Obesity*. 2013;21(11):2377–2386.
34. Aytekin E, Sahiner U, Dal S, et al. Obesity is a risk factor for decrease in lung function after COVID-19 infection in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2022. Jul;57(7):1668-1676. doi: 10.1002/ppul.25949.
35. Dixon A.E, Clerisme-Beaty E.M, Sugar E.A, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma*. 2011;48(7):707–713.
36. Becerra M.B, Becerra B.J, Teodorescu M. Healthcare burden of obstructive sleep apnea and obesity among asthma hospitalizations: results from the U.S.-based Nationwide Inpatient Sample. *Respir Med*. 2016;117:230–236.
37. Kapadia S.G, Wei C, Bartlett S.J, et al. Obesity and symptoms of depression contribute independently to the poor asthma control of obesity. *Respir Med*. 2014;108(8):1100–1107.
38. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025. www.ginasthma.org.
39. Fingleton J, Travers J, Williams M, et al. Treatment responsiveness of phenotypes of symptomatic airways obstruction in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):601–609.
40. Dixon A.E, Shade D.M, Cohen R.I, et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma*. 2006;43(7):553–558.
41. Peters M.C, Kerr S, Dunican E.M, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):104–113 e14.
42. Goleva E, Covar R, Martin R.J, Leung D.Y.M. Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):357–360.e2.
43. Peters-Golden M, Swern A, Bird S.S, Hustad C.M, Grant E, Edelman J.M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27(3):495–503.
44. Moore W.C, Meyers D.A, Wenzel S.E, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323.
45. Sutherland E.R, Goleva E, Strand M, Beuther D.A, Leung D.Y.M. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):682–687.
46. Vanetti M, Ardesi F, Grossi S. Effects of biologics in obese severe asthmatic patients. *Eur Respir J* 2024; 64: Suppl. 68, PA4482
47. Brousse N. Biological therapy in severe asthma in obese patients: a comparative study with a non obese population. *Human health and pathology*. 2024. ffdumas-04614370f

48. Foer D, Seger D, Fiskio J. Asthma Biologics Utilization in Patients With Obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 ; 211:A5 259.
49. Sposato B, Scalese M, Milanese M, et al. Factors reducing omalizumab response in severe asthma. *Eur J Intern Med*. 2018;52:78–85.
50. Acland J.D, Gould A.H. Normal variation in the count of circulating eosinophils in man. *J Physiol (Lond)*. 1956;133(2):456–466.
51. Molofsky A.B, Liang H.-E, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243–247.
52. Holguin F, Comhair S.A.A, Hazen S.L, et al. An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):153–159.
53. Cautivo K.M, Molofsky A.B. The skinny: pancreatic ILC2s promote insulin secretion. *Immunity*. 2017;47(5):812–814.
54. Ma J, Strub P, Xiao L, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):1–11.
55. Gerow M, Bruner PJ. Exercise induced asthma. Statpearls. Treasure island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC. (2022).
56. Hansen ESH, Pitzner-Fabrizius 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. *Eur Respir J*. (2020) 56(1):1–12. doi: 10.1183/13993003.00146-2020
57. 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. *J Allerg and Clin Immunol in Pract*. (2021) 9(9):3407–21.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.048
58. Freitas P.D, Ferreira P.G, Silva A.G, et al. The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):32–42.
59. Wood L.G, Garg M.L, Smart J.M, Scott H.A, Barker D, Gibson P.G. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):534–543.
60. Wood L.G, Garg M.L, Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1133–1140.
61. McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A. Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2005;161:546–556.
62. Li CY, Erickson SR, Wu CH. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. *Respirology*. 2016;21(7):1210–8. <https://doi.org/10.1111/resp.12818>.
63. Wu TD, Keet CA, Fawzy A, Segal JB, Brigham EP, McCormack MC. Association of metformin initiation and risk of asthma exacerbation. A claims-based cohort study. *Ann*

- Am Thorac Soc.2019;16(12):1527–33. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201812-897OC>.
64. Wu TD, Fawzy A, Akenroye A, Keet C, Hansel NN, McCormack MC. Metformin use and risk of asthma exacerbation among asthma patients with glycemic dysfunction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4014-20.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.007>.
 65. Rinne ST, Feemster LC, Collins BF, et al. Thiazolidinediones and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes: a cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):34. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-34>.
 66. Dixon AE, Subramanian M, DeSarno M, Black K, Lane L, Holguin F. A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity. *Respir Res.* 2015;16:143. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0303-6>.
 67. Kaler M, Barochia AV, Weir NA, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, crossover trial of pioglitazone for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1716 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.033>.
 68. Rayner LH, McGovern A, Sherlock J, et al. The impact of therapy on the risk of asthma in type 2 diabetes. *Clin Respir J.* 2019;13(5):299–305. <https://doi.org/10.1111/crj.13011>.
 69. Colice G, Price D, Gerhardsson de Verdier M, et al. The effect of DPP-4 inhibitors on asthma control: an administrative database study to evaluate a potential pathophysiological relationship. *Pragmat Obs.Res.* 2017;8:231–40. <https://doi.org/10.2147/POR.S144018>.
 70. Wang A, Tang H, Zhang N, Feng X. Association between novel glucose-lowering drugs and risk of asthma: a network meta-analysis of cardiorenal outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109080. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109080>.
 71. Vaduganathan M, Patel RB, Singh A, et al. Prescription of glucagon-like peptide-1 receptor agonists by cardiologists. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1596–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.029>.
 - 72- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
 73. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 receptor agonists. *Pharmacol Res.* 2022;182:106320. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106320>.
 74. Toki S, Goleniewska K, Reiss S, et al. Glucagon-like peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33 release and reduces group 2 innate lymphoid cell cytokine production in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1515-28.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.043>.
 75. Bloodworth MH, Rusznak M, Pfister CC, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type 2 responses and immunopathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):683-7.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.053>.

76. Toki S, Newcomb DC, Printz RL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits aeroallergen-induced activation of ILC2 and neutrophilic airway inflammation in obese mice. *Allergy*. 2021;76(11):3433–45. <https://doi.org/10.1111/all.14879>.
77. Khan F, Mat A, Hogan AE, et al. Preliminary asthma-related outcomes following glucagon-like peptide 1 agonist therapy. *QJM*. 2017;110(12):853–4. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx125>.
78. Foer D, Beeler PE, Cui J, Karlson EW, Bates DW, Cahill KN. Asthma exacerbations in patients with type 2 diabetes and asthma on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):831–40. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0993OC>.
79. Albogami Y, Cusi K, Daniels MJ, Wei YJ, Winterstein AG. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and chronic lower respiratory disease exacerbations among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1344–52. <https://doi.org/10.2337/dc20-1794>.
80. Kaplan A, Heatley H, Townend J et al. The Real-World Impact of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Asthma Control in People with High-Risk Asthma and Obesity. *Adv Ther* (2025) 42:2950–2956.
81. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med*. 2007;48(5):736–743. doi: 10.2967/jnumed.106.038679.
82. Nguyen DV, Linderholm A, Haczku A, et al. Glucagon-like peptide 1: a potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma. *Pharmacol Ther*. 2017;180:139–143. doi: 10.1016/j-pharmthera.2017.06.012.
83. McCravy M, Ingram JL, Que LG. Dysregulated metabolism in the pathophysiology of non-allergic obese asthma. *J Asthma Allergy*. 2021;14:179–186. doi: 10.2147/JAA.S282284.
84. Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation. *Clin Mech Allergic Dis*. 2016;47:331–338. doi: 10.1111/cea.12860.
85. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Liu Y, Zhang Y. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol*. 2021;12:721135.
86. Dixon A.E, Pratley R.E, Forgione P.M, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):508–515 e1-2.
87. van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax*. 2015;70(7):659–667.
88. Hasegawa K, Tsugawa Y, Chang Y, Camargo C.A. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):288–294 e8.

ASMA GRAVE NA PEDIATRIA

Severe Asthma in Pediatrics

Resumo



Ana Alice Amaral Ibiapina Parente¹

Michely Alexandrino Pinheiro Mascarenhas²; Paula do Nascimento Maia³; Rafaela Baroni Aurílio⁴.

1 Professora Associada de Pediatria FM/UFRJ ; Responsável pelo Serviço de Pneumologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ ; Mestre em Pediatria UFRJ ; Doutorado Clínica Médica – Pesquisa Clínica - UFRJ

2 Residência Médica em Pneumologia Pediátrica IPPMG/UFRJ ; Mestre em Enfermagem /Saúde trabalhador UERJ ; Doutoranda em DIP UFRJ

3 Professora Adjunta IDOMED/Estácio de Sá ; Mestrado e Doutorado em Clínica Médica UFRJ

4 Professora Adjunta do Departamento de Pediatria FCM/UERJ ; Pneumologista pediatria do IPPMG/UFRJ ; Mestrado e Doutorado em Clínica Médica UFRJ

E- mail: aaliceparente@gmail.com

A asma é uma doença heterogênea e complexa, com diferentes fenótipos e endótipos, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, com os principais sendo sibilância, tosse, dispneia e opressão torácica, com fluxo de ar expiratório variável. Asma grave é considerada um subtipo de asma de difícil tratamento, tendo, na pediatria, uma prevalência estimada em torno de 3%, variando conforme cada população estudada. O diagnóstico baseia-se, principalmente, na avaliação clínica e funcional. Além da espirometria, a medida do pico de fluxo expiratório também pode ser de utilidade no diagnóstico e acompanhamento, assim como os níveis da fração exalada do óxido nítrico e a contagem de eosinófilos no sangue. Na investigação de um paciente com asma, pode ser avaliado o papel dos testes cutâneos para aeroalérgenos ou a dosagem da IgE total e específicas, assim como a realização de um teste de broncoprovocação com metacolina ou por meio de exercício. O tratamento visa atingir o controle da doença. O manejo personalizado do paciente é um conceito considerado fundamental, incluindo um ciclo contínuo de avaliação, ajuste do tratamento e revisão. Os medicamentos mais recomendados para tratamento da asma são os corticosteroides inalatórios, que, em doses baixas, proporcionam a maior parte dos benefícios clínicos para a maioria dos pacientes com asma. Podem ser associados ou não ao broncodilatador de longa ação podendo ser acrescentados os anticolinérgicos, os antagonistas do receptor do leucotrieno ou os imunobiológicos, dependendo da etapa de tratamento em que o paciente se encontra. Especial atenção deve ser dada ao cuidado com os fatores modificáveis, sendo a prevenção de riscos futuros um importante fator a ser considerado.

Palavras chave: Asma; Asma grave; Pediatria.

Abstract

Asthma is a heterogeneous and complex disease, with different phenotypes and endotypes, characterized by chronic inflammation of the airways, the main ones being wheezing, cough, dyspnea, and chest oppression, with variable expiratory airflow. Severe asthma is considered a subtype of asthma that is difficult to treat, with an estimated prevalence of around 3% in pediatrics, varying according to each population studied. Diagnosis is mainly based on clinical and functional assessment. In addition to spirometry, measurement of

peak expiratory flow can also be useful in diagnosis and follow-up, as can levels of exhaled fraction of nitric oxide and blood eosinophil count. In the investigation of a patient with asthma, the role of skin tests for aeroallergens or the measurement of total and specific IgE can be evaluated, as well as the performance of a bronchial provocation test with methacholine or by means of exercise. The treatment aims to achieve control of the disease. Personalized patient management is a concept considered fundamental, including a continuous cycle of evaluation, treatment adjustment, and review. The most recommended medications for the treatment of asthma are inhaled corticosteroids, which, at low doses, provide most of the clinical benefits for most asthma patients. They may or may not be associated with the long-acting bronchodilator, and anticholinergics, leukotriene receptor antagonists, or immunobiologicals may be added, depending on the stage of treatment in which the patient is. Special attention should be given to the care of modifiable factors, and the prevention of future risks is an important factor to be considered.

Keywords: Asthma; Severe Asthma; Pediatrics.



Introdução

A asma é um grave problema de saúde global, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo e causando cerca de 1.000 mortes por dia. A maioria dessas mortes ocorre em países de baixa e média renda, sendo a maioria evitável. Interfere no trabalho, na educação e na vida familiar, especialmente quando afeta as crianças. Vale ressaltar que, o custo do tratamento da asma tanto à nível individual como para sistemas de saúde, está aumentando¹.

Definição

A asma é uma doença heterogênea e complexa, com diferentes fenótipos e endótipos, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Os principais sintomas são sibilância, tosse, dispneia e opressão torácica, com fluxo de ar expiratório variável, que pode se resolver espontaneamente ou em resposta à medicação. O quadro clínico varia ao longo do tempo e também em intensidade, com um percentual pequeno evoluindo com maior gravidade^{1,2}.

Embora sibilância no pré-escolar possa ser definida em crianças com idade de diagnóstico menor do que 6 anos, com confirmação de sibilância em pelo menos uma ocasião e com mais de um episódio de sibilância³, recentemente, foi proposto que, mesmo nesta faixa etária, o diagnóstico de asma pode ser estabelecido naqueles, que, além da recorrência da sibilância, seja improvável um diagnóstico alternativo e que ocorra uma resposta ao tratamento de asma, incluindo melhora sintomática em minutos após a administração de SABA (em um ambiente de saúde ou em casa) ou durante um teste diagnóstico com ICS diário mais SABA conforme necessário por 2 a 3 meses¹.

Asma grave é considerada um subtipo de asma de difícil tratamento⁴. Significa que a asma que não está controlada, apesar da adesão à terapia otimizada máxima e abordagem de fatores modificáveis, ou que piora quando o tratamento com altas doses é reduzido⁵.





Epidemiologia

Atualmente, a asma afeta 8,6% das crianças menores de 18 anos nos Estados Unidos⁶. Segundo o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), a prevalência global de asma grave em adolescentes é de 6,9%, variando de 3,8% na Ásia Pacífico, Norte e Leste da Europa a 11,3% na América do Norte⁷. Estudos sugerem que uma minoria de crianças com asma tenham realmente asma grave, com a prevalência estimada variando de 2,1% a 10%⁸. Rigorosa revisão sistemática e meta-análise avaliando a incidência e prevalência de asma grave na pediatria, encontrou uma prevalência de 3% na população europeia. Embora mais baixo que os dados anteriores, os autores ressaltam o número significativo de pacientes que exacerbam com frequência, com risco potencial de hospitalização e prejuízo na qualidade de vida. Salientam a necessidade da implementação de protocolos de identificação precoce e estratégias de manejo por parte dos pediatras⁹.

Diagnóstico

O diagnóstico de asma antes do início do tratamento baseia-se na identificação de um padrão característico dos principais sintomas respiratórios, assim como na variabilidade do fluxo de ar expirado. As evidências que sustentam o diagnóstico da asma devem ser registradas, quando o paciente se apresenta pela primeira vez, pois as características da asma podem melhorar espontaneamente ou com o tratamento. Muitas vezes, torna-se mais difícil a confirmação do diagnóstico após o início do tratamento. Como muitos pacientes não têm acesso à espirometria, o uso da medição do pico de fluxo expiratório (PFE) pode auxiliar no diagnóstico da asma¹. O tratamento da asma tem por objetivo atingir e manter o controle atual da doença e prevenir riscos futuros (exacerbações, instabilidade da doença, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento)^{1,2}.

O conceito de controle da asma compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas atuais, como sintomas mínimos durante o dia e ausência de sintomas à noite, necessidade reduzida de medicação de alívio dos sintomas; ausência de limitação das atividades físicas; e redução de riscos futuros, como exacerbações, perda



acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada (Quadro 1). A avaliação do controle, em geral, é feita em relação às últimas 4 semanas².

Quadro 1. Definição de controle da asma por diferentes instrumentos.

Instrumento/ítems	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada		
GINA					
Sintomas diurnos > 2 vezes por semana	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens		
Despertares noturnos por asma					
Medicação de resgate > 2 vezes por semana					
Limitação das atividades por asma					
ACQ-7 ^a		Escore			
Número de despertares noturnos/noite	≤ 0,75	0,75 a < 1,5	> 1,5		
Intensidade dos sintomas					
Limitação das atividades por asma					
Intensidade da dispneia					
Sibilância (quanto tempo)					
Medicação de resgate					
VEF ₁ pré-broncodilatador	≥ 20	15-19	≤ 15		
ACT ^b					
Escore					
Limitação das atividades por asma					
Dispneia					
Despertares noturnos por asma					
Medicação de resgate					
Autoavaliação do controle da asma					

GINA: *Global Initiative for Asthma*; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* com 7 itens – escore 0-7 por item; ACT: *Asthma Control Test* – escore 0-5 por item. ^aO ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicação de resgate, é referido como ACQ-5.

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Recomendações para o manejo da asma. J Bras Pneumol. 2020 Mar; 46(1):1-16.

Em 2021, foram publicados os resultados de uma força tarefa que teve como objetivo a revisão sistemática das evidências que serviam de base para os testes comumente realizados no continente europeu para o diagnóstico da asma na faixa etária de 5-16 anos. Deste modo, propuseram recomendações práticas baseadas em evidências científicas. Uma das recomendações foi o diagnóstico não ser baseado apenas nos sintomas, devendo a espirometria com prova broncodilatadora fazer parte desta investigação. Da mesma forma, ressaltaram que não foram encontradas evidências para a realização de um teste terapêutico isolado para o diagnóstico. A variabilidade do PFE foi considerada uma alternativa, na impossibilidade da realização da espirometria. Os autores também recomendaram a medida da fração do óxido nítrico exalado (FeNO) como parte da busca diagnóstica. Reforçaram que, até o momento, na fase inicial, não foram

encontradas evidências para a realização rotineira de testes cutâneos para aeroalérgenos ou a dosagem da IgE total e específicas. No caso dos testes iniciais serem inconclusivos, pode ser avaliado um teste de broncoprovocação com metacolina ou por meio de exercícios¹⁰.

A espirometria está indicada para finalidades diagnósticas, de monitoramento, avaliação de disfunção e incapacidade, de pesquisas e estudo. Recomenda-se a obtenção de pelo menos três manobras com critérios de aceitabilidade e repetibilidade é definida em função da diferença entre as duas maiores medidas obtidas em manobras diferentes. A gradação da qualidade em espirometria está relacionada à aceitabilidade e à repetibilidade¹¹. Os valores de referência para a função pulmonar devem ser obtidos da mesma população na qual os testes serão aplicados pois variam extensamente de acordo com os países de derivação. As equações selecionadas para os diversos testes de função pulmonar devem constar nos relatórios de função pulmonar¹². Em 2012, um conjunto de equações da *Global Lung Function Initiative* (GLI) para adoção universal foi sugerida¹³. No Brasil, valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes foram calculados a partir de uma amostra da Cidade de São Paulo¹⁴ e, mais recentemente, um grande estudo brasileiro sobre valores de referência em pediatria incluiu crianças de 3-12 anos¹⁵. Recomenda-se a medida da variabilidade na função pulmonar expiratória antes e após o uso do broncodilatador. Se a espirometria não for possível, o PFE pode ser usado¹. Os novos medidores de pico de fluxo digital (PFD) avaliam tanto o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) como o PFE. Num estudo com 125 crianças (3-12 anos) e 196 (6-18 anos) sem e com asma, respectivamente, o PFD mostrou correlação satisfatória com os resultados encontrados na espirometria¹⁶.

A medida do FeNO é um método quantitativo, não-invasivo e seguro de medir a inflamação nas vias aéreas, sendo uma ferramenta complementar da avaliação de doenças respiratórias, incluindo a asma¹⁷. O ponto de corte mais aceito para adultos, é um valor de FeNO baixo abaixo de 25 ppb e elevado acima de 50 ppb, sendo considerado intermediário no intervalo entre estes dois valores. Na pediatria, o ponto de corte é um pouco diferente: baixo, quando menor do que 20 ppb, elevado, acima de 35 ppb e valores entre 20 e 35 são considerados como intermediários¹⁸.

Em pacientes com sintomas típicos de asma, se a espirometria ou o PFE não estiverem disponíveis ou o teste for negativo, níveis elevados de FeNO ou eosinófilos no

sangue acima da faixa de referência nacional/regional podem corroborar o diagnóstico de asma e auxiliar no seu acompanhamento, mas também podem ser decorrentes de condições não relacionadas à asma. Níveis mais baixos de FeNO ou eosinófilos no sangue não descartam asma. Os níveis de FeNO e eosinófilos no sangue variam substancialmente de acordo com sexo, idade e até o horário do exame. Os níveis de eosinófilos no sangue são mais elevados pela manhã, e o FeNO é mais baixo pela manhã^{1,19}. Embora tanto medidas funcionais como o FeNO possam ser de utilidade para corroborar o diagnóstico de asma, quando positivos, a avaliação clínica é a mais importante, sobretudo em crianças asmáticas, já em uso de corticosteroides inalatórios (CI). Nestes casos, desempenham um papel mais relevante na medida do manejo e progressão da doença²⁰.

Tratamento

O manejo personalizado do paciente é um conceito considerado fundamental. Recomendações em nível populacional, como em diretrizes e decisões de formulários, baseiam-se em evidências de alta qualidade em nível de grupo. Para decisões em nível individual, devem-se considerar diversos fatores: as características fenotípicas do paciente (incluindo os biomarcadores), comorbidades, opiniões do paciente e questões práticas. O tratamento personalizado da asma envolve um ciclo contínuo de avaliação, ajuste do tratamento e revisão. Existem tratamentos de manutenção e de alívio (preferenciais e de segunda escolha), divididos por faixas etárias (até 5 anos, de 6-11 anos e de 12 anos em diante)¹. Um outro conceito importante, que não é muito abordado pelas diretrizes, é a distinção entre atividade da doença e dano causado pela doença. O comprometimento fixo da espirometria pode ser um sinal de dano e não de atividade da doença. Se há sinal de atividade, independentemente da disfunção, o tratamento deve ser intenso, visando melhor preservar esta função²¹. Os medicamentos mais recomendados para tratamento da asma são os CI, que, em doses baixas, proporcionam a maior parte dos benefícios clínicos para a maioria dos pacientes com asma. No entanto, a resposta ao CI varia entre os pacientes, portanto, alguns pacientes podem precisar de CI em doses médias se a asma não estiver controlada ou apresentarem exacerbações recorrentes, apesar da boa adesão e da técnica correta com CI em baixas doses, associado ou não ao broncodilatador de longa ação (LABA). CI em altas doses (em combinação com LABA ou

separadamente) é necessário para pouquíssimos pacientes, e seu uso a longo prazo está associado a um risco aumentado de efeitos colaterais locais e sistêmicos, que devem ser ponderados em relação aos potenciais benefícios. Quando a asma permanecer não controlada, apesar da avaliação dos fatores modificáveis mais importantes, ao tratamento de CI-LABA podem ser acrescentados os anticolinérgicos (LAMA), os antagonistas do receptor do leucotrieno (LTRA) ou os imunobiológicos, dependendo da etapa de tratamento em que o paciente se encontre. Os fatores modificáveis mais importantes incluem: técnica incorreta de inalação, adesão abaixo do ideal, presença de comorbidades, gatilhos para exacerbações, uso regular e excessivo de broncodilatadores de curta ação (SABA), distúrbios psicossociais e efeitos colaterais das medicações¹.

Os imunobiológicos são moléculas de alto peso molecular com estrutura complexa, produzidas em organismos ou cultura de células vivas, e que atuam no sistema imune, compreendendo várias classes; vacinas, soros, imunoglobulinas, anticorpos monoclonais, proteínas de fusão e citocinas humanas. Os anticorpos monoclonais são a classe mais recente e com maior uso nas doenças alérgicas graves, com destaque para o omalizumabe, mepolizumabe e dupilumabe, por estarem licenciados no Brasil para crianças com asma grave com 6 anos ou mais de idade. Para asma grave, o tezepelumabe está licenciado no Brasil para adolescentes de 12 ou mais anos e o reslizumabe apenas para jovens com 18 anos ou mais de idade^{22,23}. Os principais eventos adversos dos imunobiológicos que utilizados na asma grave são, na sua maioria, leves, como reação no local da aplicação, infecção respiratória e cefaleia. Os mecanismos de ação desses imunobiológicos têm baixo potencial para imunossupressão, com bons perfis de segurança no que diz respeito às infecções. Um pequeno risco de anafilaxia também tem sido descrito, sendo recomendada, pelo menos inicialmente, a aplicação destes medicamentos em ambiente hospitalar, com supervisão médica²⁴. No quadro abaixo (Quadro 2), destacamos os esquemas posológicos na asma e rinossinusite crônica com pólipos nasal (RSCcPN)²⁵.

	Benralizumabe	Dupilumabe	Mepolizumabe	Omalizumabe	Tezepelumabe
Asma	Adultos — 30 mg: a cada 4 semanas nas 3 primeiras aplicações e intervalo de 8 semanas nas aplicações seguintes	Adultos e adolescentes — indução de 400 mg, seguido por 200 mg a cada 2 semanas Adultos e adolescentes em uso de CO e/ou comorbidades — indução de 600 mg, seguido de 300 mg a cada 2 semanas Crianças (6 a 11 anos) ≥ 15 a < 30kg — 300 mg a cada 4 semanas ≥ 30kg — 200 mg a cada 2 semanas	Adultos e adolescentes — 100 mg a cada 4 semanas Crianças — 40 mg a cada 4 semanas	Adultos e crianças — dose variável conforme os níveis de IgE sérica total e peso do paciente — a cada 2 ou 4 semanas	Adultos e adolescentes — 210 mg a cada 4 semanas
RSCcPN*		Adultos — 300 mg a cada 2 semanas	Adultos — 100 mg a cada 4 semanas	Adultos — dose variável conforme os níveis de IgE sérica total e peso do paciente — a cada 2 ou 4 semanas	

Fonte: Imunobiológicos em doenças alérgicas – Informações práticas. <https://asbai.com.br> > uploads > 2024/08 > ASBAI. Acesso em 16/08/2025.

Conclusão

O principal objetivo do manejo da asma continua sendo seguir os princípios básicos.

Diagnóstico preciso, tratamento em baixas doses, administrado de forma eficiente e regular, combinado com atenção aos fatores modificáveis, visando à prevenção de riscos futuros.

Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025 Updated Aug 2025. Disponível em: <https://www.ginasthma.org>
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Recomendações para o manejo da asma. J Bras Pneumol. 2020 Mar; 46(1):1-16.
3. Makrinioti H, Fainardi V, Bonnelykke K, Custovic A, Cicutto L, Coleman C, et al. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. Eur Respir J. 2024 Sep 5;64(3):2400624. doi: 10.1183/13993003.00624-2024. PMID: 38843917.
4. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. J Bras Pneumol. 2021;47(6):e20210273.
5. Chong-Neto HJ, Wandalsen GF, Pastorino AC, Bianca CD, Chong-Silva DC, Riedi CA, et al. Asma grave em crianças e adolescentes. Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):3-34. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200002>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 National Health Interview Survey (NHIS) data; Table 4-1 Current asthma prevalence percents by age, United States: National Health Interview Survey. Disponível em: <https://www.cdc.gov/asthma/nhis/2014/table4-1.htm>. Acessado em: 16/08/2025.
7. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2009; 64:476-83.
8. Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. Lancet Respir Med. 2020 Oct;8(10):1032-1044. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30399-4. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32910897.
9. Manti S, Magri P, De Silvestri A, De Filippo M, Votto M, Marseglia GL, et al. Epidemiology of severe asthma in children: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev. 2024 Oct 9;33(174):240095. doi: 10.1183/16000617.0095-2024. PMID: 39384302; PMCID: PMC11462310.
10. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. Eur Respir J. 2021; 58:2004173 [DOI: 10.1183/13993003.04173-2020].
11. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J 2022; 60: 2101499 [DOI: 10.1183/13993003.01499-2021].
12. Albuquerque ALP, Berton DC, Campos EVMFÁS, Queiroga-Júnior FJP, et al. New spirometry recommendations from the Brazilian Thoracic Association – 2024 update. J Bras Pneumol. 2024;50(6):e20240169.
13. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012 Dec;40(6):1324-43.

doi: 10.1183/09031936.00080312. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22743675; PMCID: PMC3786581.

14. Mallozi M. Valores de Referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da Cidade de São Paulo [Tese de Doutorado]. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 1995.

15. Jones MH, Vidal PCV, Lanza FC, Silva DCFMF, Pitrez PM, Olmedo APBF, et al; Grupo de Trabalho em Função Pulmonar. Reference values for spirometry in Brazilian children. *J Bras Pneumol.* 2020 Mar 27;46(3):e20190138. doi: 10.36416/1806-3756/e20190138. PMID: 32236343; PMCID: PMC7572284.

16. Maia PN, Sant'Anna MFBP, Parente AAAI, Aurilio RB, Albino BSS, Raggio Luiz RR, et al. Correlation of digital flow peak with spirometry in children with and without asthma. *J Asthma.* 2023 Feb;60(2):270-276. doi: 10.1080/02770903.2022.2045308. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35188448.

17. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep 1;184(5):602-15. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST. PMID: 21885636; PMCID: PMC4408724.

18. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, Soghier I, Akuthota P, Brady A, et al. American Thoracic Society Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Nov 15;204(10):e97-e109. doi: 10.1164/rccm.202109-2093ST. PMID: 34779751; PMCID: PMC8759314.

19. Högman M, Bowerman C, Chavez L, et al. ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for exhaled nitric oxide fraction (FENO50). *Eur Respir J* 2024; 63:2300370 [DOI: 10.1183/13993003.00370-2023].

20. Mallol J, Riquelme C, Aguirre V, Martinez M, Gallardo A, Sánchez, et al. Value of bronchial reversibility to salbutamol, exhaled nitric oxide and responsiveness to methacholine to corroborate the diagnosis of asthma in children. *Allergol Immunopathol.* 2020;48(3):214–22.

21. Bush A. Update in paediatric asthma 2024. *Pediatr Respir Crit Care Med* 2024;8:3-10.

22. 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. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2;55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. PMID: 31558662.

23. Sarinho FW, Rubini NPM, Costa AJF, Silva ECF, Monteiro FP, Serpa FS. Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas - ASBAI. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2023;7(4):339-66. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230054>.

24. Dortas-Junior SD, Costa AJF, Guidacci MFRC, Sarinho FW, Serpa FS, Silva EC, et al. Reações adversas aos anticorpos monoclonais para doenças alérgicas. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):318-24. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220036>.
25. Imunobiológicos em doenças alérgicas – Informações práticas. Departamento Científico de imunobiológicos da ASBAI. ESCLARECENDO - Edição nº 17, julho de 2024. <https://asbai.com.br> > uploads > 2024/08 > ASBAI. Acesso em 16/08/2025.



Revista
PULMÃO_{RJ}

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia
e Fisiologia do Estado do Rio de Janeiro



SOPTE-RJ