



Guia para o manejo da asma grave

Guideline for the management of severe asthma

**Eduardo Costa, MD, PhD¹; Janaina Michelle Lima Melo, MD, PhD²;
Marcelo Vivolo Aun, MD, PhD³; Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr., MD, PhD³;
Jose Laerte Boechat, MD, PhD⁴; Gustavo Falbo Wandalsen, MD, PhD⁵; José Angelo Rizzo, MD, PhD⁶;
Alvaro Augusto Cruz, MD, PhD⁷; Adelmir Souza-Machado, MD, PhD⁸; Flavio Sano, MD, PhD⁹;
Faradiba Sarquis Serpa, MD, MSc¹⁰**

RESUMO

O conceito e a abordagem da asma grave sofreram modificações ao longo das últimas décadas. Atualmente são considerados asmáticos graves os pacientes que necessitam das etapas 4 ou 5 de tratamento da *Global Initiative for Asthma* (GINA) para evitar o descontrole da doença ou que permanecem não controlados apesar dessa terapêutica. O diagnóstico de asma grave deve ser estabelecido após avaliação de condições que contribuem para o não controle da doença, como a adesão e o acesso ao tratamento, a técnica inalatória, os diagnósticos diferenciais e as comorbidades prevalentes nessa população. Além da terapia com corticosteroides inalados em alta dose associados a beta-2 agonistas de longa ação, antagonistas do receptor muscarínico de longa ação e agentes biológicos dirigidos contra moléculas bioativas envolvidas na fisiopatologia da doença têm demonstrado eficácia no controle da asma. A introdução das terapias alvo com agentes biológicos na etapa 5 da GINA permite um tratamento de precisão, baseado no fenótipo e/ou endótipo da asma, e representa uma nova e grande janela de oportunidade no controle da asma grave. Nesse contexto, este guia foi desenvolvido com o objetivo de contribuir para uma melhor abordagem da asma grave por parte do especialista.

Descritores: Asma, diagnóstico, terapêutica.

ABSTRACT

Over the past decades, the concept of and approach to severe asthma have changed. Currently, severe asthma patients are considered to be those who need Global Initiative for Asthma (GINA) treatment steps 4 or 5 to control the disease or those whose disease remains difficult to control despite this therapy. The diagnosis of severe asthma should be established after the evaluation of conditions that contribute to poor control, namely: adherence and access to treatment, inhalation technique, differential diagnosis, and comorbidities that affect this population. In addition to high-dose inhaled corticosteroid therapy associated with long-acting beta-2 agonists, long-acting muscarinic receptor antagonists and biological agents targeted against bioactive molecules involved in the pathophysiology of the disease have been shown to be effective in asthma control. The introduction of targeted therapies with biological agents in GINA step 5 allows precision treatment, based on the asthma phenotype and/or endotype, and represents a new window of opportunity for severe asthma control. In this context, this guide was developed with the objective of contributing to a better approach to severe asthma by the specialist.

Keywords: Asthma, diagnosis, therapeutics.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença comum e heterogênea, caracterizada por inflamação da via aérea, hiper-responsividade brônquica e evolução clínica extremamente variável. Estima-se que há mais de 300 milhões de asmáticos no

mundo e 5 a 10% apresentam formas graves, que estão associadas a maior mortalidade e maior consumo de recursos medicamentosos e hospitalares, com impacto significativo em suas famílias, na força de trabalho e nos sistemas de saúde¹.

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ, Rio de Janeiro, RJ.

² Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, FMRP-USP, Ribeirão Preto, SP.

³ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, São Paulo, SP.

⁴ Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, UFF, Niterói, RJ.

⁵ Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP.

⁶ Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE.

⁷ Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, BA.

⁸ Instituto de Ciências da Saúde, UFBA, Salvador, BA.

⁹ Hospital Nipo-Brasileiro, São Paulo, SP.

¹⁰ Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, Vitória, ES.

¹⁻¹⁰ Grupo de Assessoria em Asma da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.

Correspondência para:

Eduardo Costa
E-mail: educostamd@gmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em: 09/10/2016,
aceito em: 03/11/2016.

Identificar e abordar adequadamente a asma grave faz parte do conjunto de habilidades de especialistas em medicina respiratória, principalmente alergistas/imunologistas, e pneumologistas. Este documento, produzido pelo Grupo de Assessoria em Asma da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), pretende sistematizar o conhecimento de forma prática e objetiva, para estimular e subsidiar o especialista na abordagem eficiente do paciente com asma grave em nosso meio.

Definição de asma grave

Desde a implantação da Iniciativa Global para a Asma (*Global Initiative for Asthma* – GINA), na década de 1990, a classificação de gravidade de asma sofreu diversas modificações. Inicialmente era classificada em intermitente, persistente leve, moderada e grave de acordo com a frequência de sintomas diurnos e noturnos, uso de beta-2 agonista de resgate e parâmetros de função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF₁ e pico de fluxo expiratório - PFE), independentemente do tratamento utilizado². A partir da atualização de 2006, passou a se avaliar o controle da asma em pacientes sob tratamento de manutenção, de forma a diferenciar o que seria a asma persistente grave, ainda virgem de tratamento, da asma não controlada, que seria aquela que permanecia sintomática e com função pulmonar alterada apesar de tratamento adequado. Num *workshop* realizado em Paris, em 2007, começou-se a abordar a asma grave como asma refratária, ou seja, aquela que persiste não controlada após extensa avaliação do diagnóstico correto, comorbidades, fatores ambientais e acompanhamento adequado por um período de, no mínimo, seis meses³. Em 2008, foi publicada em periódico a última versão da GINA que incluiu as tabelas de classificação de gravidade e do controle da asma. A partir de 2009, as atualizações periódicas ocorreram na versão *on line*, sendo a última publicada em 2016¹. Essas versões incluem, apenas, a tabela de classificação do controle da asma, e não abordam de maneira específica e detalhada a asma grave.

Dessa forma, em 2010, a Organização Mundial de Saúde, por meio de seu painel de consultores, publicou uma uniformização da definição do que seria asma grave⁶. Primeiramente, foi postulado que os chamados “componentes da gravidade da asma” seriam o seu nível de controle (baseado na GINA) nas últimas 2 a 4 semanas, ocorrência de exacerbações nos últimos 6 a 12 meses (incluindo frequência, gravidade e necessidade de corticosteroide sistêmico), etapa (*step*) do tratamento de manutenção (incluindo aferição da técnica de uso dos dispositivos de medicação e aderência), resposta a esse tratamento e risco futu-

ro⁵. Após toda esta avaliação, o paciente poderia ser classificado como portador de asma grave em uma das três categorias:

1. *Asma grave não tratada* – pacientes sem utilização correta de medicação, seja por prescrição inadequada, seja por má técnica ou aderência.
2. *Asma grave difícil de tratar* – pacientes com efeitos adversos das medicações, dificultando a otimização do tratamento.
3. *Asma grave resistente ao tratamento* – incluiria as chamadas asma refratária ou cortico-resistente (asma que não é controlada apesar do tratamento plenamente otimizado em alto nível) e a asma que só permanece controlada com doses mais altas e contínuas de medicação.

Contudo, após essa diretriz para uniformização da nomenclatura, alguns grupos continuavam discordando da inclusão do grupo “asma grave não tratada” na definição de asma grave, pois essa deveria contemplar apenas os casos antes denominados “de difícil controle”. Em 2011, um grupo europeu sugeriu o termo “asma grave refratária”, que excluiria a asma inadequadamente tratada¹.

Nessa mesma linha e, novamente, tentando organizar a nomenclatura, as sociedades *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS) publicaram diretrizes sobre definição, abordagem e tratamento da asma grave em pacientes acima dos 6 anos de idade⁶. Nessa diretriz, ficou definido que asma grave é aquela que requer tratamento baseado na GINA, em suas etapas (*steps*) 4 ou 5 (corticosteroide inalado em alta dose, associado a outro controlador, que poderia ser beta-2 de longa ação, anti-leucotrieno ou teofilina) no último ano ou corticosteroide oral em pelo menos metade do último ano⁶. Pacientes seriam considerados asmáticos graves se necessitassem desse nível de tratamento para evitar descontrole da doença ou permanecessem descontrolados apesar dessa terapêutica. Também baseados nessa diretriz⁶, definir-se-ia asma não controlada aquela que apresentasse uma das situações a seguir:

- Controle pobre da asma (*Asthma Control Questionnaire* ACQ maior que 1,5; *Asthma Control Test* ACT menor que 20; ou “não controlada” pelas diretrizes GINA ou *National Asthma Education and Prevention* NAEPP).
- Duas ou mais exacerbações no último ano (uso de corticosteroide sistêmico por mais de 3 dias).
- Uma exacerbação grave no último ano (hospitalização, internação em Unidade de Terapia Intensiva ou necessidade de Ventilação Mecânica).
- Limitação ao fluxo aéreo (VEF₁ < 80% do predito após broncodilatador na presença de relação VEF₁/CVF reduzida).

Na sua versão mais atualizada, a GINA também sugeriu que o termo “asma grave” só deveria ser utilizado após extensa avaliação do diagnóstico e otimização terapêutica, incluindo aferição da aderência e técnica inalatória dos dispositivos, causas frequentes de não controle da doença na prática clínica¹.

Desta forma, no presente documento, sugerimos não incluir a asma não adequadamente tratada no grupo grave. Apenas pacientes tratados nas etapas 4 e 5 da GINA devem ser incluídos.

Além disso, na prática clínica diária dos especialistas brasileiros, ainda não é frequente o uso dos questionários ACT e ACQ no atendimento. Com isso, sugerimos utilizar a classificação de controle da GINA (definida como “não controlada”) para avaliar os possíveis pacientes a serem incluídos no grupo de asmáticos graves. Além disso, pacientes que tenham apresentado duas ou mais exacerbações (usos de corticosteroide sistêmico por mais de 3 dias) ou uma exacerbação grave no último ano (hospitalização, internação em Unidade de Terapia Intensiva ou necessidade de Ventilação Mecânica) também seriam considerados como graves, bem como aqueles com limitação persistente ao fluxo aéreo ($VEF_1 < 80\%$ após 400 µg de salbutamol na espirometria).

Desse modo, neste documento, sugerimos definir como asma grave os pacientes que apresentem asma em tratamento nas etapas 4 ou 5 da GINA e que necessitem deste nível de tratamento para evitar descontrole da doença ou aqueles que permanecem descontrolados apesar dessa terapêutica. Consideramos como não controle da asma qualquer um dos 4 critérios expostos na Tabela 1.

AValiação DO CONTROLE DA ASMA

Baseados nos termos acima, sugerimos que o controle da asma seja abordado com base nos critérios da GINA¹. Demais ferramentas de avaliação do controle, baseadas em questionários como o ACT ou o ACQ, podem ser utilizadas, mas por terem menor uso na prática clínica não devem substituir os critérios GINA, de modo que possamos uniformizar a definição. Entretanto, encorajamos o uso mais frequente do ACT ou ACQ na prática clínica como ferramentas simples e objetivas, que podem ajudar no manejo do paciente com asma ao longo do tempo. Questões que compõem o ACT, e a interpretação dos resultados são apresentadas nas Figuras 1 e 2. Assim, serão considerados controlados os pacientes que preencham todos os critérios descritos na Tabela 2, nas últimas 4 semanas.

Tabela 1 - Critérios de “não controle” da asma a serem utilizados na definição de asma grave*

Asma “não controlada” pelas diretrizes GINA (Tabela 2)
Duas ou mais exacerbações no último ano (uso de corticosteroide sistêmico por mais de 3 dias)
Uma exacerbação grave no último ano (hospitalização, internação em Unidade de Terapia Intensiva ou necessidade de Ventilação Mecânica)
Limitação ao fluxo aéreo ($VEF_1 < 80\%$ do predito após broncodilatador na presença de relação VEF_1/CVF reduzida)

* Presença de qualquer um desses critérios em um paciente com diagnóstico confirmado de asma e que esteja tratado nas etapas (steps) 4 ou 5 da GINA¹ define asma grave.

Tabela 2 - Critérios de controle da asma

Sintomas diurnos de asma no máximo 2 vezes por semana
Nenhum despertar noturno
Uso de medicação de resgate no máximo 2 vezes por semana (exceto para medicação de alívio antes de atividade física)
Nenhuma limitação de atividades pela asma

QUESTÃO	PONTUAÇÃO
<p>1 - Como está sua asma hoje?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  (0) Muito ruim </div> <div style="text-align: center;">  (1) Ruim </div> <div style="text-align: center;">  (2) Boa </div> <div style="text-align: center;">  (3) Muito boa </div> </div>	
<p>2 - Quanto problema sua asma causa quando você corre, se exercita ou pratica algum esporte?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  (0) Muito problema. Não posso fazer o que quero </div> <div style="text-align: center;">  (1) É um problema e eu não gosto </div> <div style="text-align: center;">  (2) Algum problema, mas tudo bem </div> <div style="text-align: center;">  (3) Nenhum problema </div> </div>	
<p>3 - Você tosse devido a sua asma?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  (0) Sim, o tempo todo </div> <div style="text-align: center;">  (1) Sim, a maior parte do tempo </div> <div style="text-align: center;">  (2) Sim, às vezes </div> <div style="text-align: center;">  (3) Não, em nenhum momento </div> </div>	
<p>4 - Você acorda no meio da noite devido a sua asma?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  (0) Sim, o tempo todo </div> <div style="text-align: center;">  (1) Sim, a maior parte do tempo </div> <div style="text-align: center;">  (2) Sim, às vezes </div> <div style="text-align: center;">  (3) Não, em nenhum momento </div> </div>	
<p>5 - Nas últimas 4 semanas, quantos dias/mês seu filho teve algum sintoma da asma durante o dia?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(5) Nenhum</div> <div style="text-align: center;">(4) 1 a 3 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(3) 4 a 10 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(2) 11 a 18 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(1) 19 a 24 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(0) Todos os dias</div> </div>	
<p>6 - Nas últimas 4 semanas, quantos dias/mês seu filho teve algum chiado durante o dia?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(5) Nenhum</div> <div style="text-align: center;">(4) 1 a 3 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(3) 4 a 10 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(2) 11 a 18 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(1) 19 a 24 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(0) Todos os dias</div> </div>	
<p>7 - Nas últimas 4 semanas, quantos dias/mês seu filho acordou no meio da noite devido à asma?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(5) Nenhum</div> <div style="text-align: center;">(4) 1 a 3 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(3) 4 a 10 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(2) 11 a 18 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(1) 19 a 24 dias/mês</div> <div style="text-align: center;">(0) Todos os dias</div> </div>	
<p>ESCORE FINAL (soma dos 7 itens acima)</p>	
<p>IMPORTANTE: A criança deverá responder às questões de 1 a 4. Os pais podem ajudar na leitura das mesmas, mas a criança deverá escolher a opção. Os pais devem responder às questões 5 a 7 sem se deixar influenciar pelas respostas iniciais da criança. O escore do questionário é calculado a partir da soma dos valores de cada questão. As respostas que indicam maior controle da asma devem receber maior pontuação. Dessa forma, o escore do questionário varia entre 0 e 27 pontos: quanto maior o escore, mais controlada é a asma. Escore \geq 19 pontos: asma controlada.</p>	

* Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(4):358-63.

Figura 1 - Teste de Controle da Asma (ACT) para faixa etária de 4 a 11 anos validado para o português*

QUESTÃO	PONTUAÇÃO
<p>1 - Nas últimas 4 semanas, a asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?</p> <p>Nenhuma vez – 5 Poucas vezes – 4 Algumas vezes – 3 Maioria das vezes – 2 Todo o tempo – 1</p>	
<p>2 - Nas últimas 4 semanas, como está o controle da sua asma?</p> <p>Totalmente descontrolada – 1 Pobrememente controlada – 2 Um pouco controlada – 3 Bem controlada – 4 Completamente controlada – 5</p>	
<p>3 - Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você teve falta de ar?</p> <p>De jeito nenhum – 5 Uma ou duas vezes por semana – 4 Três a seis vezes por semana – 3 Uma vez ao dia – 2 Mais que uma vez ao dia – 1</p>	
<p>4 - Nas últimas 4 semanas, a asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?</p> <p>De jeito nenhum – 5 Uma ou duas vezes – 4 Uma vez por semana – 3 Duas ou três noites por semana – 2 Quatro ou mais noites por semana – 1</p>	
<p>5 - Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?</p> <p>De jeito nenhum – 5 Uma vez por semana ou menos – 4 Poucas vezes por semana – 3 Uma ou duas vezes por dia – 2 Três ou mais vezes por dia – 1</p>	
<p>ESCORE FINAL (soma dos 5 itens acima)</p>	
<p>O escore do questionário é calculado a partir da soma dos valores de cada questão, as quais valem de 1 a 5 pontos. As respostas que indicam maior controle da asma devem receber maior pontuação. Dessa forma, o escore do questionário varia entre 5 e 25 pontos: quanto maior o escore, mais controlada é a asma. Escore > 20 pontos: asma controlada.</p>	

* Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2010;36(2):159-66.

Figura 2 - Teste de Controle da Asma (ACT) para faixa etária ≥ 12 anos validado para o português*

Pacientes que não preencherem 1 ou 2 desses critérios devem ser considerados parcialmente controlados e aqueles com 3 ou 4 dos itens não atendidos são considerados não controlados. Comprometimento da função pulmonar persistente (VEF₁ abaixo de 80% na presença de uma relação VEF₁/CVF reduzida), além de ser considerado critério de não controle, também é considerado como risco futuro para exacerbações. Recomenda-se medir o VEF₁ no início do tratamento, 3 a 6 meses depois de iniciado o tratamento para registrar o melhor valor pessoal, e depois periodicamente, para avaliação contínua do risco¹.

COMO ESTABELECE O DIAGNÓSTICO DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE

Até a atualização de GINA de 2014, incluíamos nos chamados pacientes com “asma de difícil controle” (ADC) aqueles asmáticos que, apesar do tratamento pleno (etapas 4 ou 5) não alcançavam o controle da doença, ou aqueles que utilizavam corticosteroides sistêmicos continuamente por pelo menos 6 meses no ano. Esses também eram os critérios do último consenso latino-americano sobre ADC⁷. Nessas condições, pacientes com critérios para gravidade pelas publicações mais antigas, mas que estavam controlados em quaisquer níveis de tratamento, poderiam ser denominados como portadores de “asma grave controlada”.

Após a publicação das diretrizes americanas e europeias sobre definição e abordagem da asma grave⁶, sugere-se definir como graves apenas os pacientes não controlados nas etapas 4 ou 5 ou que ficam

descontrolados com redução de medicação, ou seja, o que antes se definia como ADC ou asma refratária. Com essa nova definição, pode-se considerar a atual asma grave sinônimo da definição mais antiga de asma refratária e de ADC. Portanto, pacientes que preenchem critérios para asma não controlada (3 ou 4 itens da Tabela 2) terão preenchido o primeiro critério da definição de asma grave (Tabela 1). Concluímos, com isso, que os três termos (asma grave, asma refratária e ADC) definem a mesma entidade clínica e podem ser utilizados (Tabela 3). Neste documento utilizaremos o termo asma grave.

AValiação DO PACIENTE COM ASMA GRAVE NA PRÁTICA CLÍNICA

A abordagem do paciente com asma grave deve incluir 4 etapas: confirmar o diagnóstico de asma; definir, se possível, o fenótipo da asma; diferenciar asma grave de asma leve ou asma não tratada; definir se a asma está controlada ou não controlada.

Confirmar o diagnóstico de asma

Antes de pensar em asma grave, é obrigatório confirmar o diagnóstico de asma. Os médicos devem suspeitar do diagnóstico antes de aceitá-lo, pois postula-se que até 30% dos pacientes definidos como asmáticos graves tenham condições não asmáticas que mimetizam a doença⁶. São vários os diagnósticos diferenciais existentes e, dada a alta prevalência da asma, muitas vezes ela é a primeira hipótese diagnóstica do pediatra ou clínico

Tabela 3 - Definições de asma grave, refratária e de difícil controle

Nomenclatura	Definição
Asma grave	Asma que requer tratamento baseado na GINA, em suas etapas 4 ou 5 no último ano ou corticosteroide oral em pelo menos metade do último ano ou ainda que perdem o controle com redução de medicação ⁶
Asma refratária	Asma que persiste não controlada nas etapas 4 ou 5, após extensa avaliação do diagnóstico correto, adesão ao tratamento, comorbidades, fatores ambientais e acompanhamento adequado por um período de, no mínimo, seis meses ³
Asma de difícil controle	Asma que apesar do tratamento pleno nas etapas 4 ou 5 não atinge o controle da doença, ou asma que requer a utilização de corticosteroides sistêmicos continuamente por pelo menos 6 meses no ano Consenso Latino Americano ADC 2008, GINA 2014

geral, mas sem a devida confirmação. Estudos nacionais também confirmam esses achados^{8,9}. Portanto, é fundamental confirmar a existência da asma e, para tal, deve-se seguir a sequência abaixo:

- História clínica detalhada, incluindo o questionamento de sintomas clássicos (dispneia, sibilância, opressão torácica e tosse), a relação destes com exercício ou risadas, despertares noturnos, desencadeantes de crises, etc.
- Confirmação da limitação reversível ao fluxo aéreo pela espirometria; essa etapa pode incluir a retirada de medicação anti-asmática, que pode “mascarar” a obstrução reversível.
- Broncoprovocação inespecífica com metacolina, histamina ou exercício, para os casos em que a espirometria, mesmo após a redução ou suspensão da medicação, tenha sido inconclusiva.

Antes do cumprimento da primeira etapa, não recomendamos passar à seguinte, ou seja, é obrigatório confirmar o diagnóstico de asma, mesmo que isso inclua a redução paulatina até a suspensão do tratamento temporariamente, antes de tentar controlar uma “falsa asma grave” com maiores doses de medicação. A última atualização da GINA propõe estratégias para redução da medicação nas diferentes etapas do tratamento¹. Por exemplo, na etapa 5, quando se usa corticosteroide inalado em dose alta + LABA associado a corticosteroide oral, deve-se primeiro reduzir a dose até retirar o corticosteroide oral, antes de iniciar a redução da medicação inalada. No uso de corticosteroide inalado em alta dose + LABA, sugere-se reduzir o corticoide inalado em 50% e manter a dose de LABA. A partir daí são reduzidos os dois conjuntamente até alcançar um esquema de dose única diária da associação. No uso de corticosteroide inalado em dose média ou baixa duas vezes ao dia, prefere-se reduzir a administração para uma vez ao dia antes de suspender.

Caracterizar o fenótipo da asma

A caracterização dos fenótipos da asma grave é importante para tomada de decisões terapêuticas e pode prever provável resposta a determinado tipo de tratamento. Nesse contexto, são considerados fatores clínicos, demográficos, patológicos e funcionais.

A diferenciação fenotípica clássica da asma gira em torno da presença ou não da atopia, ou seja, as chamadas asma alérgica (ou extrínseca) e asma não alérgica (ou intrínseca). Contudo, apenas esses dois fenótipos não distinguem muitas das apresentações clínicas da asma.

O estudo pioneiro e talvez mais relevante no campo dos fenótipos da asma foi publicado em 2008,

por meio de análise por *clusters* em asmáticos atendidos em centros primários e secundários de atenção à saúde¹⁰. Nesse estudo, definiu-se dois principais fenótipos clínicos, tanto no nível primário como no secundário: asma atópica (alérgica) de início precoce e asma não eosinofílica, de início tardio em mulheres obesas. No nível primário, ainda definiu-se um terceiro *cluster*, denominado asma de evolução benigna. No atendimento secundário foram encontrados outros dois *clusters* com asma mais grave e difícil alcance de normalização da função pulmonar: o primeiro de pacientes atópicos, com início precoce da doença, muito sintomáticos e com inflamação eosinofílica de pequena monta; o segundo grupo seria quase o oposto, com pacientes oligossintomáticos, de início tardio e de perfil eosinofílico¹⁰.

Outro estudo, publicado em 2010, também usou análise de *clusters* para diferenciar fenótipos de asma grave, e encontrou 5 diferentes grupos que incluíam asma grave e não grave. Embora com algumas diferenças em relação ao estudo de Haldar et al., os fenótipos atópico de início precoce e obeso de início tardio também foram descritos, e os fenótipos caracteristicamente associados à asma de maior gravidade foram: asma alérgica grave com evolução variável, asma grave de início tardio (que incluiu o subgrupo de mulheres com asma associada à obesidade) e asma com limitação fixa ao fluxo aéreo, que na atualidade pode corresponder aos casos de superposição asma/doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)¹¹.

Recentemente, a quantificação de eosinófilos no escarro induzido, a dosagem de óxido nítrico no ar exalado ou, ainda, a medida do pH e dosagens de produtos do metabolismo oxidativo e interleucinas no condensado do ar expirado e, até mesmo, a eosinofilia no sangue periférico, passaram a ser utilizados e/ou têm sido estudados como biomarcadores, para auxiliar na caracterização do paciente asmático. Assim, define-se o fenótipo pelas características clínicas e o chamado endótipo, pelas características dos biomarcadores¹².

Embora haja uma tendência clássica de se diferenciar apenas a asma alérgica da não alérgica, talvez os perfis inflamatórios eosinofílico ou não eosinofílico (neutrofílico ou paucicelular) sejam mais importantes do ponto de vista de intervenção terapêutica. A asma eosinofílica tende a ter melhor resposta aos corticosteroides inalados e sistêmicos, ao passo que pacientes não eosinofílicos costumam ser mais refratários à corticoterapia. Essa diferenciação fenotípica e endotípica parece ser cada vez mais importante para o futuro do tratamento da asma, principalmente com a chegada dos novos imunobiológicos¹². No mercado brasileiro, até o presente momento, apenas o omalizumabe (anti-IgE) está disponível para asma alérgica grave, mas em alguns países o mepolizumabe (anti-IL5) já

está aprovado e já foi incluído na atualização de 2016 da GINA, para asma eosinofílica não alérgica na etapa 5 do tratamento. Portanto, devemos ficar atentos às novas estratégias terapêuticas que estarão disponíveis em breve, pois, sem dúvida, o tratamento da asma grave baseado apenas em corticoterapia inalatória e beta-2 de longa ação não contempla alguns fenótipos e endótipos mais graves dessa síndrome.

Diferenciar asma grave de asma leve ou asma não tratada

Na abordagem de um paciente com diagnóstico confirmado de asma e que persiste muito sintomático, antes de defini-lo como asmático grave, é necessário rever o tratamento vigente. Só deverá ser considerado asmático grave aquele que tiver qualquer dos itens da Tabela 1, na vigência de tratamento pleno (etapas 4 ou 5 da GINA). Além disso, é necessário rever rotineiramente a adesão e técnica de uso dos dispositivos inalatórios, pois falha nestes quesitos implicará em doses menores de medicação realmente utilizada, ou seja, o paciente pode não estar verdadeiramente nas etapas finais de acordo com a GINA.

Pacientes muito sintomáticos, com exacerbações ou função pulmonar comprometida, mas que estejam tratados com monoterapia ou doses baixas a médias de corticosteroides inalados devem ser considerados como asmáticos leves ou moderados inadequadamente tratados. Para estes pacientes devem ser prescritas doses altas de corticosteroides inalados, associadas a outro controlador (beta-2 de longa ação, montelucaste ou teofilina) para avaliação da resposta clínica e funcional. Persistindo a sintomatologia e/ou a limitação funcional, pode-se lançar mão de curso de corticosteroide oral 1 mg/Kg/dia por 7 a 14 dias, com nova reavaliação clínica e funcional, antes de incluí-los no subtipo asma grave.

Definir se a asma está controlada ou não controlada

Este ponto também é fundamental. Os critérios para asma não controlada estão definidos na Tabela 1 e o primeiro item da Tabela 1 está detalhado na Tabela 2. Qualquer item da Tabela 1 configura asma não controlada (desde que o diagnóstico de asma esteja totalmente definido pelo quadro clínico e funcional). A presença de um item, associado ao tratamento pleno da asma com doses altas de medicação (etapas 4 ou 5 da GINA) define asma grave, refratária ou ADC, objeto deste documento. Definida a real gravidade da doença, é importante investigar possíveis causas de não controle da doença e avaliar a necessidade de encaminhamento ao especialista/centro de referência em asma grave.

Investigação das possíveis causas de não controle da asma

A principal causa de não controle da asma é a má adesão ao tratamento, que inclui a técnica inadequada de uso dos dispositivos inalatórios^{1,6,8}. A má adesão ao tratamento pode chegar a mais de 50% nos pacientes com asma¹³ e a técnica imprópria da inalação também configura séria dificuldade no manejo da doença e está associada à má adesão ao seguimento ambulatorial^{14,15}. Um estudo recente mostrou que até 45% dos pacientes utilizavam a medicação com técnica inadequada, o que implicava em maior frequência de idas à emergência por exacerbação. Por fim, também dentro do contexto da adesão ao tratamento, está a adesão às medidas de controle ambiental. A exposição a alérgenos e irritantes pode configurar causa importante de descontrole da asma, notadamente no caso dos alérgenos ocupacionais, e deve ser aferida pelo médico assistente⁸.

Após abordar técnica inalatória, aderência ao tratamento e controle ambiental, o próximo passo deve ser avaliar as comorbidades e os fenótipos da asma. São muitas as comorbidades da asma e, quando não controladas, contribuem para uma má evolução da doença. As principais comorbidades e diagnósticos diferenciais da asma são rinossinusite, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), obesidade, disfunção de pregas vocais, reações adversas a medicamentos (principalmente, anti-inflamatórios não esteroidais, beta-bloqueadores e inibidores da ECA), DPOC e sua síndrome de sobreposição com asma (ACOS), imunodeficiências (primárias ou secundárias), granulomatose eosinofílica com poliangite (que tradicionalmente era denominada de síndrome de Churg-Strauss), e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)^{1,6,8}. Um estudo nacional mostrou que, em uma coorte de pacientes com asma grave, mais de 90% tinham sintomas nasais e 73% quadro sugestivo de DRGE associado¹⁶.

A iniciativa ARIA (Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma) preconiza a necessidade de tratar a rinite de modo a auxiliar no controle da asma, conduta sustentada por diversos estudos^{17,18}. Quanto à DRGE, embora resultados de ensaios clínicos sejam conflitantes quanto ao impacto do tratamento da DRGE na asma, a GINA sugere a realização de curso empírico de inibidor de bomba de prótons por 90 dias em pacientes com quadro clínico sugestivo de DRGE associado à asma¹.

A obesidade é uma das atuais epidemias mundiais e seu aumento vem ocorrendo em paralelo ao aumento da asma no mundo ocidental. Além de epidemiologicamente associadas, são comorbidades que podem levar ao descontrole mútuo. Alguns medicamentos para asma, notadamente os corticosteroides sistêmicos, acarretam aumento do peso corporal. Além disso, pacientes sintomáticos costumam ter dificuldade de realizar atividades

físicas, o que contribui para o sobrepeso. Por outro lado, a obesidade exacerba a dispneia e acarreta perda de função pulmonar e piora dos sintomas respiratórios em asmáticos¹. Pacientes asmáticos com obesidade muitas vezes constituem um fenótipo particular de asma, que responde menos aos corticosteroides inalados, o que dificulta seu tratamento^{6,11}. Dessa forma, pacientes asmáticos com sobrepeso e obesidade devem ser abordados de forma multidisciplinar objetivando a perda ponderal, que pode ser o principal componente do tratamento. As demais comorbidades também devem ser aventadas através de história clínica e exames complementares e abordadas particularmente visando auxiliar no controle da asma.

Por fim, é imprescindível lembrar que a asma é uma síndrome heterogênea com diversos fenótipos e não é possível nos dias atuais tratar todos os pacientes de uma mesma forma⁶. Não há até o momento nenhuma classificação mundialmente aceita sobre quais são os fenótipos da asma, mas alguns devem ser destacados. Embora não se conheça a patogênese da chamada asma não alérgica (ou não atópica), ela parece ser distinta da clássica asma alérgica (ou atópica), de início na infância, que cursa com outras doenças atópicas e costuma ter melhor evolução clínica e resposta ao tratamento¹⁹. Pensando especificamente nos tratamentos disponíveis comercialmente, pacientes alérgicos com asma grave podem se beneficiar do uso de anti-IgE e os com asma leve a moderada de imunoterapia alérgeno-específica, o que não ocorre com os não atópicos.

Especificamente com relação ao mecanismo fisiopatológico envolvido, tem sido considerado altamente relevante classificar o paciente em asmático eosinofílico ou não eosinofílico, sendo que este último pode ter asma neutrofílica ou até mesmo pauci-celular⁶. Essa classificação se baseia principalmente nos achados da citologia do escarro induzido, procedimento de aplicação clínica ainda não disponível de forma ampla. Em geral considera-se uma inflamação eosinofílica a presença de mais de 2 a 3% de eosinófilos no escarro induzido, e uma inflamação neutrofílica a presença de mais de 60 a 76% desse tipo celular²⁰. A quantidade de eosinófilos no sangue periférico vem também sendo usada para definir o fenótipo de asma eosinofílica, assim como a fração exalada de óxido nítrico (FENO) e a periostina, marcadores de inflamação do tipo 2. Estudos inicialmente em animais e, mais recentemente, em humanos têm sugerido o papel de células inatas tipo 2 na indução e manutenção de inflamação eosinofílica independente da resposta Th2 específica para alérgenos^{21,22}. Sabe-se que a inflamação eosinofílica de padrão Th2 responde melhor ao tratamento com corticosteroides (sistêmicos ou inalados), assim como os novos anticorpos monoclonais anti-IL-5 e, possivelmente, anti-IL4R e anti-IL-13⁶ podem se tornar uma

boa opção para a asma grave eosinofílica tipo 2, não relacionada à atopia.

Outro fenótipo que merece atenção especial e abordagem específica é a asma de início tardio no paciente obeso. Esse quadro é mais frequente em mulheres, é predominantemente não eosinofílico, de má resposta ao tratamento com corticosteroides e evolução clínica desfavorável. Mecanismos complexos envolvendo a participação de células inatas tipo 3 na inflamação não eosinofílica, assim como efeitos mecânicos da obesidade sobre o aparelho respiratório e modificações epigenéticas associadas à dieta e vitamina D estão em estudo²². Nesses pacientes, a perda ponderal é fundamental para o controle da asma e parece ser ainda mais eficiente do que a perda ponderal no obeso com asma de início precoce⁶.

Avaliar o encaminhamento do paciente para um centro de referência em asma grave

O paciente com suspeita de asma grave deve ser avaliado por especialista em asma, que comumente se trata de alergista/imunologista, ou pneumologista. O diagnóstico de asma pode ser confirmado pelo generalista, clínico ou pediatra, baseando-se no quadro clínico e na espirometria compatíveis, mas a definição da gravidade, dificuldade de controle e o manejo das altas doses de medicação devem ser responsabilidade do especialista. Pacientes que necessitam ser tratados até a etapa 3 da GINA podem ser manejados por generalista, mas pacientes na etapa 4 devem ser avaliados por especialista pelo menos em uma ocasião. Aqueles que não controlarem a asma na etapa 4 ou estiverem na etapa 5 (associação de corticosteroide oral ou omalizumabe) devem ser avaliados e acompanhados por alergista/imunologista ou pneumologista, se possível em centro de referência para tal.

Além disso, pacientes que apresentam quadro clínico atípico (dúvida diagnóstica) ou comorbidades não controladas também devem ser avaliados por especialista⁶. Notadamente na ACOS (sobreposição asma-DPOC) o acompanhamento deve ser feito por especialista¹.

No encaminhamento ao especialista em asma, o generalista deve enviar relatório com seus achados clínicos de história e exame físico mais relevantes para o diagnóstico e a evolução do quadro, incluindo as modalidades terapêuticas já usadas, se possível, com doses das medicações. É importante estar registrado no prontuário exatamente quando foi feito o diagnóstico de asma, e quais foram os elementos utilizados para este diagnóstico.

Como exames subsidiários, é fundamental o envio da(s) espirometria(s) que confirma(m) o diagnóstico de asma e afere(m) a gravidade do distúrbio ventilatório.

Pacientes que nunca realizaram exame de espirometria não devem ser diagnosticados como asma e, portanto, devem ter o exame em mãos confirmando as alterações que justifiquem o encaminhamento. Radiografia simples de tórax, nas incidências pósterio-anterior e perfil, também deve ser encaminhada, pois embora não auxilie no diagnóstico da asma, ajuda a excluir outras condições respiratórias que possam estar levando a erro diagnóstico.

Alguns exames laboratoriais podem auxiliar a abordagem do especialista na análise das comorbidades e na diferenciação dos fenótipos da asma, principalmente entre alérgica e não alérgica⁶ (Tabela 4).

OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O PACIENTE COM ASMA GRAVE

O diagnóstico de asma grave é feito pela falta de controle satisfatório da asma, apesar do tratamento farmacológico com corticosteroide inalado em doses altas associado com outro medicamento de controle (broncodilatador de longa ação – *Long Acting Beta-2 Agonist* LABA ou antagonista de receptor de leucotrieno). Além desses medicamentos, outras opções de

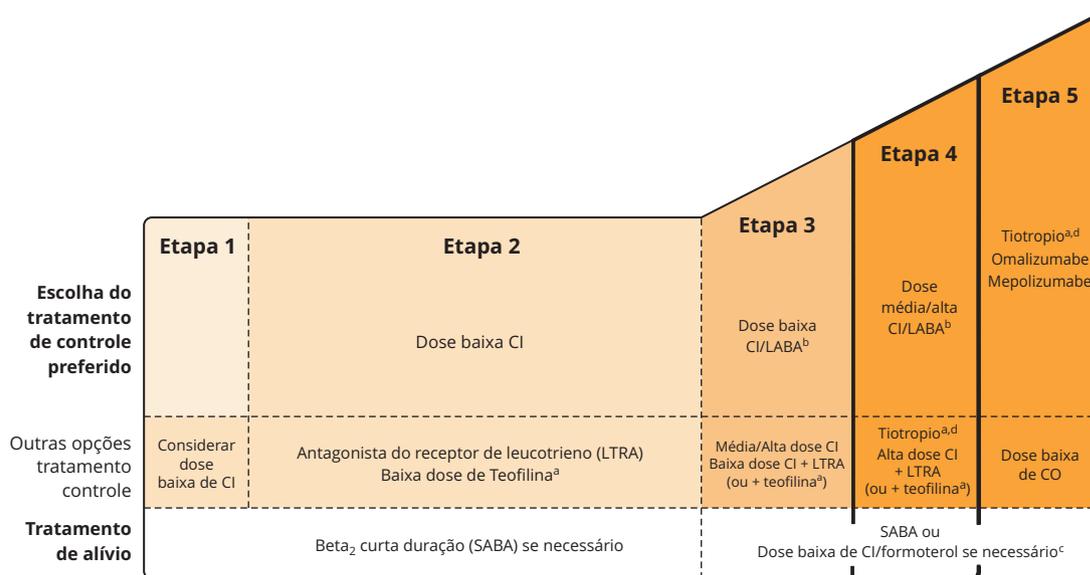
tratamento são disponíveis. Os antimuscarínicos de longa ação (*Long Acting Muscarinic Antagonists* LAMA) já demonstraram ação superior a do placebo na prevenção de exacerbações e na melhora da função pulmonar nesse grupo de pacientes graves²⁰, e são recomendados pela GINA⁴ nas etapas 4 e 5 do tratamento, para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos.

O anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) faz parte da etapa 5 do tratamento e é recomendado para pacientes sem controle clínico adequado na etapa 4, com idade igual ou superior a 6 anos⁴. Uma metanálise recente concluiu que o omalizumabe é efetivo na redução das exacerbações e hospitalizações em pacientes com asma grave e aumenta a possibilidade de redução ou suspensão do corticosteroide inalado²³. O uso de outros agentes biológicos é discutido no item *Agentes biológicos para o tratamento da asma*. Outras opções terapêuticas incluem corticosteroide oral em baixas doses ($\leq 7,5$ mg/dia de prednisona ou equivalente)¹, a teofilina de liberação lenta⁶ e a termoplastia brônquica²⁴ (Figura 3).

Estudo de fase 2 publicado recentemente demonstrou melhora de desfechos funcionais e clínicos quando comparou-se o roflumilast, um inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 (já liberado para uso em DPOC), associado ao

Tabela 4 - Exames complementares recomendados para caracterização dos fenótipos e pesquisa de comorbidades na asma grave

Hemograma completo
IgE sérica total
IgE sérica específica ou teste cutâneo para alérgenos inalantes mais comuns na região ou relevantes para aquele paciente
Espirometria com prova broncodilatadora
Dosagem das imunoglobulinas IgA, IgG e IgM – para investigação de imunodeficiências dependentes de anticorpos primárias e secundárias (uso prolongado de corticosteroide sistêmico)
Tomografia de tórax de alta resolução em inspiração e expiração
Eletrocardiograma e ecocardiograma
Dosagem de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
IgG e IgE específica para fungos, principalmente <i>Aspergillus fumigatus</i>
Dosagem de alfa-1-antitripsina
Dosagem de cloreto no suor (Teste do Suor)
Polissonografia
Endoscopia digestiva alta
Phmetria de 24 horas
Tomografia de seios paranasais



^a Acima de 12 anos de idade.

^b Para crianças de 6-11 anos, o tratamento de escolha na etapa 3 é dose média de CI.

^c Para pacientes usando dipropionato de beclometasona/formoterol ou budesonida/formoterol terapia manutenção e resgate.

^d Tiotrópio para pacientes ≥ 12 anos, com história de exacerbações.

Figura 3 - Etapas do tratamento da asma - GINA 2016

montelucaste adicionados ao corticosteroide inalatório + LABA em comparação ao montelucaste puro adicionado ao corticosteroide inalatório + LABA²⁵. Estudos de fase 3 serão necessários para confirmar esses achados em número maior de pacientes.

Quando aumentar a dose do corticosteroide inalado

Em linhas gerais, recomenda-se aumentar a dose do corticosteroide inalado até que o controle da asma seja alcançado¹. Outros aspectos do tratamento, como adesão, técnica inalatória e controle de comorbidades devem sempre ser considerados. As doses de corticosteroide inalado consideradas altas variam com a idade, com o dispositivo empregado e com a molécula de corticosteroide. Os limites de doses variam entre os consensos. Em adultos, doses superiores a 500 µg de propionato de fluticasona (inalador de pó ou aerossol dosimetrado) são consideradas elevadas pela GINA¹, enquanto doses de 1.000 µg ou superiores são consideradas elevadas pelo consenso de asma grave da ATS/ERS⁶. Há grande variabilidade individual na resposta às diferentes doses de corticosteroide inalado e há evidências que alguns pacientes possam se beneficiar de doses superiores às usualmente preconizadas, in-

clusive com algum efeito poupador de corticosteroide oral⁶. Nos casos de uso de doses muito elevadas de corticosteroide inalado deve-se monitorizar possíveis efeitos adversos sistêmicos.

Por quanto tempo usar corticosteroide inalado em dose alta

As recomendações gerais do tratamento da asma preconizam reavaliação rotineira do esquema de tratamento farmacológico a cada três ou quatro meses⁶. Doses altas de corticosteroide inalado devem ser empregadas pelo menor tempo necessário e deve-se buscar a menor dose suficiente para manutenção do controle da doença e redução do risco de exacerbações⁴. A possibilidade de eventos adversos sistêmicos aumenta com o uso prolongado de altas doses de corticosteroide inalado, e tais efeitos, como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, redução da velocidade de crescimento (em crianças), estimulação da absorção óssea aumentando o risco de osteopenia/osteoporose, aumento da pressão ocular e desenvolvimento de catarata subcapsular, devem ser monitorados.

É importante salientar que o benefício clínico do aumento da dose do corticosteroide inalatório se dá até

determinada dose, a partir da qual atinge-se um platô e aumenta a chance da ocorrência de efeitos colaterais.

Nas últimas atualizações da GINA as doses dos corticosteroides inalados sofreram ajustes, conforme a Tabela 5.

Quando indicar o uso de tiotrópio

O tiotrópio é um antagonista do receptor muscarínico de longa ação (LAMA), recentemente incorporado nas diretrizes de tratamento da *Global Initiative for Asthma* – GINA 2015 como uma terapia alternativa. Na atualização de 2016 o tiotrópio está indicado para adolescentes com 12 anos de idade ou mais, e adultos nas etapas 4 e 5 do tratamento, com antecedentes de exacerbações^{1,26} (Figura 3).

Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do tiotrópio em dose única de 5 µg/dia no tratamento de manutenção de adultos com asma, associado com corticosteroide inalado (CI) ou CI + LABA, com melhora dos sintomas, escores de qualidade de vida, função pulmonar (melhora do VEF₁ e pico de fluxo expiratório) e exacerbações²⁷⁻³².

Estudo retrospectivo de vida real no Reino Unido avaliou 2.042 pacientes idosos com asma não controlada, tratados com LAMA desde 2002, predominantemente como terapêutica adjuvante, particularmente tabagistas ou ex-tabagistas. A adição de tiotrópio forneceu uma significativa diminuição da incidência de exacerbações e prescrições de antibióticos para infecções do trato respiratório inferior e um significativo aumento do controle da asma durante o ano seguinte³³.

Hamelmann et al. em estudo duplo-cego placebo controlado com adolescentes de 12 a 17 anos, randomizados para receber duas dosagens de tiotrópio, 5 µg (2 *puffs* de 2,5 µg) ou 2,5 µg (2 *puffs* de 1,25 µg) uma vez ao dia, ou placebo (2 *puffs*) observaram melhora significativa na função pulmonar com boa segurança e tolerância quando adicionado a pelo menos CI no tratamento de manutenção. Respostas melhores foram obtidas com doses de 5 µg³⁴. Estes resultados são consistentes com estudos previamente publicados de fase II em crianças e adolescentes. É descrita melhora no controle da asma avaliada por meio do ACQ-6 e ACQ-7, sem significância estatística³⁵⁻³⁷. O tiotrópio tem alto custo em nosso meio e ainda não está incluído na lista de medicamentos para asma do componente especializado da Assistência Farmacêutica do SUS.

Agentes biológicos para o tratamento da asma

Nas últimas décadas, diversas moléculas bioativas envolvidas na fisiopatologia da asma foram identificadas como potenciais alvos terapêuticos. A avaliação desses novos tratamentos identificou vias particulares que, em pacientes selecionados, têm demonstrado benefícios em estudos de fase 2 e 3 no controle da asma, levando à utilização do termo *medicina de precisão*. A relação custo-efetividade é uma consideração importante em relação à utilização de tratamentos com agentes biológicos na vida real. Decidir o lugar que essas terapias devem ocupar nas diretrizes terapêuticas é fundamental, visto que as mesmas podem requerer análises de biomarcadores para indicações mais precisas³⁸.

Tabela 5 - Doses dos corticosteroides inalados (em µg) disponíveis no Brasil

Corticosteroide inalado	Adultos e adolescentes			Crianças de 6 a 11 anos		
	Baixa	Média	Alta	Baixa	Média	Alta
Dipropionato de Beclometasona (HFA)	100-200	> 200-400	> 400	50-100	> 100-200	> 200
Budesonida (DPI)	200-400	> 400-800	> 800	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida (nebulas)				250-500	> 500-1000	> 1000
Ciclesonida (HFA)	80-160	> 160-320	> 320	80	>80-160	> 160
Furoato de Fluticasona (DPI)	100	n.d.	200	n.d.	n.d.	n.d.
Propionato de Fluticasona (HFA)	100-250	> 250-500	> 500	100-200	> 200-500	> 500
Furoato de Mometasona	110-220	> 220-440	> 440	110	> 220-440	> 440

DPI = inalador de pó seco; HFA = hidrofluoralcano; n.d.= não disponível.

Atualmente o omalizumabe (anticorpo monoclonal anti-IgE) e o mepolizumabe (anti-IL5) estão incluídos nas diretrizes da GINA para uso na etapa 5 em pacientes com asma grave eosinofílica alérgica e não alérgica, respectivamente¹. Apenas o primeiro está disponível e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no Brasil, mas ainda não o foi pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), apesar de ter evidência A na asma grave. Por isso ainda não está disponível gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS).

Agentes biológicos em uso na prática clínica e em investigação na asma

Omalizumabe (anti-IgE)

É um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que se liga à porção Fc da IgE livre, de forma que previne a ligação da IgE ao receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) na membrana de mastócitos e basófilos. Foram descritos alguns mecanismos de ação: sequestro da IgE livre no sangue e de alérgenos ligados a IgE livre pela formação de imunocomplexos sem atividade patogênica; desligamento da IgE específica fixada à membrana celular; e redução da expressão dos receptores de alta afinidade FcεRI. Foi o primeiro biológico para tratamento da asma aprovado pelo FDA, em 2003. É indicado na etapa 5 da GINA e nas etapas 5 e 6 do NHLBI EPR-3 (*National Heart Lung and Blood Institute - Expert Panel Report 3*), para pacientes com idade igual ou superior a 6 anos, com nível de IgE sérica total sérica entre 30 e 1.500 UI/mL. É administrado por via subcutânea, com dose e frequência determinadas a partir do nível basal da IgE sérica total e do peso corpóreo^{1,39,40}.

Estudos clínicos e de vida real demonstraram que o omalizumabe (Xolair[®]) foi seguro, bem tolerado e eficaz na redução de escore de sintomas de asma. Observou-se redução no número de exacerbações, visitas a emergência e hospitalizações, menor uso de medicação de resgate e melhora na qualidade de vida. Entretanto, a função pulmonar não apresentou melhora significativa⁴¹⁻⁴⁴. Em seção adiante serão descritos detalhes de sua indicação e forma de uso.

Mepolizumabe (anti-IL5)

Diversos estudos avaliaram a eficácia do mepolizumabe em distúrbios eosinofílicos e na asma, onde a presença de eosinófilos no sangue e no escarro permanecem apesar do tratamento contínuo com corticosteroide. Na asma, estudos mostraram redução do número de exacerbações; da necessidade do uso de corticosteroide oral; redução do número de eosinófilos no sangue e escarro e melhora na pontuação do questionário de qualidade de vida. No entanto, não

houve efeitos significativos de mepolizumabe sobre os sintomas, no VEF₁ após o uso do broncodilatador, ou hiper-responsividade das vias aéreas^{38,45-47}. O mepolizumabe (Nucala[®]) foi recentemente aprovado pelo FDA para o tratamento de manutenção de pacientes com 12 anos ou mais de idade, com asma grave não controlada com a terapia atual, apresentando exacerbações graves e que tenham fenótipo eosinofílico. Na atualização da GINA 2016, foi incluído na etapa 5 de tratamento para asma grave¹.

Reslizumabe (anti-IL5)

O reslizumabe é um anticorpo monoclonal de IgG4/k humanizado também dirigido contra a IL5, com resultados semelhantes aos descritos com o uso de mepolizumabe, incluindo diminuição de eosinófilos no escarro e sangue, bem como melhora no AQLQ. No entanto, ao contrário do mepolizumabe, mostrou melhora no VEF₁ e na capacidade vital forçada (CVF). Os resultados da fase 3, com 953 adultos e adolescentes utilizando reslizumabe intravenoso mensalmente, demonstraram diminuição significativa na frequência das exacerbações^{38,48}. Recentemente, o reslizumabe (Cinqair[®]) foi aprovado pelo FDA para o tratamento de manutenção de pacientes com 18 anos ou mais de idade, com asma grave não controlada com a terapia atual, apresentando exacerbações graves e que tenham fenótipo eosinofílico, mas ainda não está na diretriz da GINA.

Dupilumabe (anti-IL4/IL13)

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal completamente humano contra a subunidade alfa do receptor da IL-4. Bloqueia a sinalização intracelular por IL-4 e IL-13 devido à ação sobre a subunidade alfa do receptor tipo 2, que é ativado pelas duas citocinas. Em pelo menos 50% dos casos, pacientes com asma têm ativação de linfócitos Th2 com participação de IL-4 e IL-13. Estudos fase 2 demonstraram que o dupilumabe reduziu as exacerbações em 87% se comparado ao grupo placebo, sendo eficaz como monoterapia e quando associado a CI e LABA. Além disso, houve aumento de mais de 200 mL no VEF₁ em relação ao placebo, melhora nos escores de sintomas e de qualidade de vida e maior eficácia em relação aos estudos com lebrikizumabe (anti-IL-13). Os eventos adversos foram similares ao grupo placebo^{38,49}.

Lebrikizumabe (anti-IL13)

Estudos placebo controlados demonstraram melhora nos valores de VEF₁ de 5,5% nos pacientes em uso de CI associado a lebrikizumabe na dose de 250 mg mensal subcutâneo, quando comparados ao grupo placebo. A periostina, que é gerada por ação da IL-13 em células

epiteliais e fibroblastos nos pulmões, foi um biomarcador útil para identificar os pacientes que pertencem ao fenótipo T2/Th2 e preditiva de um possível benefício do uso de anti-IL-13 como terapia adicional^{38,50}.

Resultados de 2 estudos multicêntricos de fase 3 foram recentemente publicados⁵¹. No 1º estudo (LAVOLTA I) o tratamento reduziu significativamente a taxa de exacerbações de asma em pessoas com níveis mais elevados de periostina no soro ou maior número eosinófilos no sangue. Houve também uma melhora significativa da função pulmonar (avaliada pelo VEF₁ basal) nos pacientes com esses biomarcadores aumentados. No entanto, os efeitos observados foram inferiores aos reportados anteriormente em estudos de fase 2. No estudo LAVOLTA II, obteve-se significância estatística apenas na redução do uso de medicação de resgate nos grupos com biomarcadores elevados. Não houve redução de exacerbações e nem melhora funcional mesmo nos grupos com periostina ou eosinófilos aumentados. A média de dose de CI dos participantes do primeiro estudo era um pouco menor que os do segundo estudo, o que pode ter permitido um efeito clínico adicional significativo do lebrikizumabe, não alcançado no segundo estudo.

Benralizumabe (anti-IL5R)

Anticorpo monoclonal dirigido contra a cadeia α do receptor de IL-5, benralizumabe é único no sentido de que não só bloqueia o efeito da IL5 em eosinófilos, mas de fato ocasiona morte de eosinófilos, por meio de citotoxicidade mediada por células⁵². Estudo clínico na fase 1 comprovou redução da contagem de eosinófilos no sangue, na medula óssea e nas vias respiratórias, e na fase 2, redução do número e gravidade de exacerbações. Atualmente pacientes com asma grave são recrutados para estudo de fase 3^{38,53}.

Altrakinecept (anti-IL4)

É um análogo recombinante humano solúvel do receptor da IL-4 (IL4R) que consiste na porção extracelular da cadeia α do receptor de IL4, que bloqueia a ligação da IL-4 a receptores de membrana. Nos primeiros estudos clínicos, altrakinecept demonstrou boa segurança e tolerabilidade. Quando estudado em pacientes com asma moderada, manteve a função pulmonar após a retirada do CI³⁸.

Quilizumabe (anti-M1)

É um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado anti segmento M1-prime, presente apenas na IgE de membrana. Em dois estudos clínicos de fase 2, o tratamento foi bem tolerado e houve redução nos níveis de IgE sérica total e específica. É possível que seja uma alternativa

para pacientes com IgE sérica basal acima do valor indicado para uso de omalizumabe. Quando comparado ao grupo placebo, os pacientes em uso de quilizumabe apresentaram redução de 50% no número de eosinófilos no escarro, e de 20% nos eosinófilos séricos⁵⁴.

Entretanto, ensaio clínico comparando 3 doses de quilizumabe com placebo em 578 pacientes adultos com asma grave demonstrou apenas redução dos níveis séricos de IgE total e específica, sem redução significativa de sintomas e exacerbações, assim como não houve melhora do VEF₁⁵⁵.

TERAPIA ANTI-IGE

O tratamento atual para asma, sugerido pela *Global Initiative for Asthma (GINA)*, inclui medicamentos de alívio e de manutenção, em particular corticosteroides, que reduzem o recrutamento e ativação de células inflamatórias. Os tratamentos disponíveis são efetivos na maioria dos pacientes com asma. Entretanto, existem pacientes que continuam sintomáticos, uma vez que a broncoconstrição e inflamação brônquica não são completamente controladas com o uso de corticosteroide inalatório ou sistêmico, associados a outras drogas como beta-2 agonistas de longa duração e antileucotrienos, por exemplo. A maior gravidade da asma nesses pacientes, associada ao não controle da doença, reflete-se não só no aumento da morbidade e mortalidade, mas também nos custos econômicos e sociais¹.

Nesse contexto, a terapia anti-IgE com omalizumabe (Xolar®) está incluída na etapa 5 de tratamento da GINA, para pacientes com diagnóstico de asma alérgica não controlada na etapa 4 do tratamento e deve ser considerada em pacientes que preencham todos os critérios abaixo^{1,56}:

- Crianças > 6 anos e adultos.
- Diagnóstico confirmado de asma.
- Asma não controlada na etapa 4 de tratamento da GINA1:
 - Paciente em uso de dose média ou alta de corticosteroide inalatório, associado a beta-2 agonista de longa ação (LABA), ou a outros fármacos como por exemplo antileucotrieno, tiotrópio ou teofilina de ação prolongada. Estes fármacos podem ser também utilizados como terceira droga controladora, em associação a corticosteroide inalatório + LABA. Corticosteroide oral é etapa 5, juntamente com omalizumabe.
- Nível de IgE sérica total entre 30 a 1.500 UI/mL.
- Sensibilização alérgica comprovada por teste cutâneo e/ou dosagem de IgE específica para pelo menos um alérgeno inalatório.
- Peso corpóreo entre 20 e 150 kg.

Estudos sugerem que o omalizumabe pode ser eficaz também na aspergilose broncopulmonar alérgica⁵⁷, em casos de asma não alérgica e de asma ocupacional grave, mas não está licenciado para uso nestas condições. Recomendação formal para uso nestes casos não consta em bula (uso *off-label*)⁵⁸⁻⁶⁰. A Figura 4 resume graficamente os passos para seleção de pacientes candidatos à terapia anti-IgE.

Cálculo da dose de omalizumabe

A dose e frequência apropriadas de omalizumabe são calculadas a partir do nível basal de IgE sérica total (medido antes do início do tratamento) e pelo peso corpóreo (Kg) do paciente (0,016 mg/kg por UI/mL de IgE sérica total por mês). Baseado nestes parâmetros, 75 a 600 mg de omalizumabe podem ser necessárias em cada administração. Cada frasco ampola contém 150 mg de omalizumabe e podem ser necessárias de 1 a 4 ampolas, aplicadas em 1 a 4 injeções por via subcutânea, a cada 2 a 4 semanas (Tabelas 6 e 7). Pacientes com níveis de

IgE sérica total ou peso corpóreo fora dos limites da tabela não devem receber a medicação⁵⁶.

O reteste do nível de IgE sérica total sérica durante o tratamento não deve ser usado como um guia de determinação da dose, já que o mesmo permanece elevado pois o *clearance* dos complexos omalizumabe-IgE é mais lento do que o da IgE livre^{61,62}. A determinação da dose após interrupções no tratamento menores do que 1 ano deve se basear nos níveis de IgE sérica total aferidos no início do tratamento. Se a interrupção for superior a 1 ano, o nível de IgE total deve ser reavaliado. Reajuste na dose prescrita está indicado quando ocorrem alterações significativas no peso corpóreo (> 10%)^{56,62}.

Como e quando avaliar a resposta à terapia anti-IgE

A melhora clínica em pacientes asmáticos tratados com omalizumabe pode tornar-se evidente somente após 12 semanas de tratamento, sendo este o tempo mínimo necessário para qualquer avaliação. Desta for-

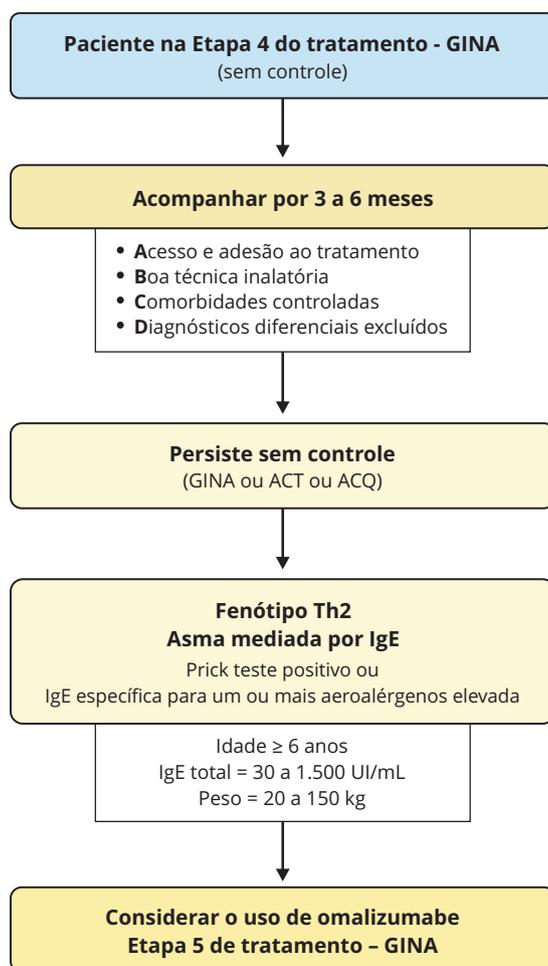


Figura 4 - Fluxograma para seleção de pacientes candidatos ao uso de omalizumabe

Tabela 6 - Doses do omalizumabe a partir do nível basal de IgE sérica total e peso corpóreo (kg). Doses de Xolair® (mg por dose) administradas a cada 4 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400-500	225	300	450	450	600	600				
> 500-600	300	300	450	600	600					
> 600-700	300		450	600						

Fonte: Novartis Biociências S.A. Bula completa de Xolair®. Aprovada pela ANVISA em 14/12/2015. [site na Internet]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/1815.pdf>

Tabela 7 - Doses do omalizumabe a partir do nível basal de IgE sérica total e peso corpóreo (kg). Doses de Xolair® (mg por dose) administradas a cada 2 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥ 30-100	Administração a cada 4 semanas: veja Tabela 2									
> 100-200										
> 200-300										
> 300-400										
> 400-500										
> 500-600										
> 600-700										
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900-1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000-1100	225	300	375	450	600					
> 1100-1200	300	300	450	525	600					
> 1200-1300	300	375	450	525						
> 1300-1500	300	375	525	600						

Fonte: Novartis Biociências S.A. Bula completa de Xolair®. Aprovada pela ANVISA em 14/12/2015. [site na Internet]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/1815.pdf>

ma, recomenda-se que a avaliação da resposta à terapia seja feita 16 semanas após o início do tratamento, já que a análise de dados clínicos demonstra um platô nos resultados de eficácia entre 12-16 semanas⁶².

Diversos estudos clínicos demonstraram que o omalizumabe é capaz de reduzir os sintomas relacionados à asma, diminuir a necessidade de uso de corticosteroide e melhorar a qualidade de vida dos pacientes asmáticos⁶³⁻⁶⁶. A resposta à terapia deve ser avaliada primariamente baseando-se na redução das exacerbações de asma. Redução dos sintomas da doença, do uso de medicação de resgate, do número de idas à emergência e de hospitalizações e melhora dos escores clínicos de qualidade de vida são parâmetros importantes na avaliação da resposta ao uso de omalizumabe⁶².

Bousquet et al. demonstraram que a avaliação da resposta ao omalizumabe com 16 semanas de terapia, por meio da utilização de critérios clínicos da *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* (GETE), constitui-se em um preditor eficaz de continuidade de resposta ao omalizumabe na maioria dos pacientes. A GETE é uma medida composta por múltiplos aspectos da avaliação clínica de um indivíduo com asma, incluindo entrevista com o paciente, revisão de prontuário, espirometria, diário de sintomas, uso de medicação de resgate e medida do pico de fluxo expiratório. Nesse mesmo estudo, os autores observaram que um percentual de pacientes apresentou resposta ao tratamento entre 16 e 32 semanas, o que sugere que alguns pacientes podem ser respondedores tardios⁶⁷.

Até o momento, não foram estabelecidos critérios para identificar pacientes que responderão ao omalizumabe baseando-se em características pré tratamento. Níveis elevados de alguns biomarcadores como periostina sérica, óxido nítrico exalado e eosinofilia periférica foram relacionados com uma melhor resposta ao omalizumabe. Entretanto, são exames inespecíficos e, com exceção dos eosinófilos sanguíneos, inacessíveis na prática diária. Eosinofilia acima de 300 cels/ μ L foi relacionada a melhor resposta ao uso de omalizumabe⁶⁸.

Dados preliminares sugerem que o tratamento com omalizumabe seria mais efetivo em pacientes com nível de IgE sérica total baixo e relativa alta proporção de IgE específica para aeroalérgenos. Entretanto, nem o nível de IgE sérica total ou de IgE específica podem ser considerados preditivos de resposta ao tratamento⁶⁹⁻⁷¹.

É importante destacar que pacientes com características que sugerem maior gravidade da asma parecem se beneficiar de forma mais expressiva da adição do omalizumabe ao seu regime terapêutico. Estas características incluem: história de ida a emergência no último ano, utilização de altas doses de corticoterapia inalatória (acima de 800 ug de beclometasona ou equivalente) e

VEF₁ menor ou igual a 65% do valor predito. Os maiores benefícios foram observados em pacientes que apresentavam duas ou mais destas características⁶⁷.

Medidas objetivas obtidas por meio da avaliação do pico de fluxo expiratório (PFE) e do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) de forma seriada podem ser utilizadas. Entretanto, devemos atentar para o fato de que a melhora destes parâmetros em pacientes usando omalizumabe costuma ser pequena, apesar de significativa⁶².

Thomson et al. desenvolveram um algoritmo para avaliação de resposta ao uso de omalizumabe que considera como principais indicadores de resposta um aumento na pontuação no ACT em pelo menos 2 pontos ou aumento de pelo menos 0,5 ponto no Mini-AQLQ (*Mini-Asthma Quality Life Questionary*), associados a GETE excelente ou boa. O número de exacerbações, hospitalizações e medida de pico de fluxo foram consideradas como indicadores complementares de resposta⁷².

Em uma casuística brasileira, os pacientes respondedores apresentaram aumento significativo na pontuação do ACT entre o início do tratamento (12,4) e as 16ª e 32ª semanas (15,7 e 17,9 respectivamente) e aumento na média do VEF₁ (% previsto) de 37,5% no início do tratamento para 44% na 16ª semana⁷³.

Recomenda-se que no início do tratamento e nas avaliações subsequentes, sejam registrados o máximo de dados que contribuem de forma objetiva, ao longo do tempo, para avaliação da resposta à terapia com omalizumabe:

- Número de exacerbações (tratadas em domicílio, idas a emergência ou hospitalizações);
- Frequência de uso de beta-2 de curta ação para resgate;
- Dose de corticosteroide inalado e/ou oral;
- Estado de controle da asma segundo a GINA e/ou pontuação no ACT;
- VEF₁ ou PFE;
- Pontuação no Questionário de Qualidade de Vida (Mini-AQLQ).

Identificar os pacientes respondedores à terapia com omalizumabe é crucial do ponto de vista clínico e econômico. A taxa de resposta à terapia em estudos pivotais e de vida real variou de 53 a 89.1%⁷⁴⁻⁷⁷. Nesses estudos, os desfechos utilizados para avaliação de resposta foram o número de exacerbações clinicamente significantes, a Avaliação Global da Efetividade do Tratamento (GETE), uso de corticoterapia sistêmica, uso de medicação de resgate, avaliação do Controle da Asma por meio do ACT, dose de corticosteroide inalatório e avaliação da qualidade de vida.

Omalizumabe como tratamento de manutenção na asma

O omalizumabe é utilizado como terapia adjuvante a longo prazo e o tempo de tratamento e critérios para descontinuação baseados em evidências, ainda não estão estabelecidos.

Molimard et al. avaliaram dados de crianças e adultos que descontinuaram o uso de omalizumabe e observaram que 55,7% perderam o controle da asma em um tempo médio de 13 meses após interrupção do tratamento⁶⁴. Outros autores observaram que após suspensão de tratamento de 6 anos de duração, a asma permaneceu estável ou melhorou nos 3 anos seguintes em 12 de 18 pacientes⁷⁸. Após interrupção da terapia o nível de IgE livre e a resposta dos testes cutâneos retornam gradualmente aos valores basais⁷⁹.

Eventos adversos com o uso de omalizumabe

A terapia com omalizumabe mostrou-se segura a curto e longo prazo em diferentes estudos clínicos e de vida real, com ocorrência de eventos adversos

semelhante aos grupos placebo^{76,80,81}. A maioria dos eventos adversos relatados foram de intensidade leve a moderada e de curta duração e ocorreram em 6,7% a 55,6% dos pacientes^{82,83}. Os eventos adversos mais comuns foram cefaleia e reação no local da aplicação⁸⁴ (Tabela 8).

A incidência de anafilaxia nos estudos clínicos foi de 0,14% nos pacientes tratados com omalizumabe, e de 0,07% no grupo placebo⁸⁰. A maioria, 61% dos episódios de anafilaxia, ocorreu até duas horas após a administração do omalizumabe, e em 68% dos casos nas 3 primeiras doses^{85,86}. Recomenda-se, então, que o paciente permaneça em observação por duas horas após as primeiras 3 aplicações e por 30 minutos nas aplicações subsequentes. O paciente deve receber orientações sobre a possibilidade de ocorrência de reação anafilática tardia e o procedimento a ser adotado^{84,87}. As aplicações devem ser realizadas em ambiente hospitalar, com medicamentos e equipamentos de urgência disponíveis para atender eventuais eventos adversos graves.

Tabela 8 - Eventos adversos observados durante terapia com omalizumabe*

Desordem	Evento
Infecções e Infestações	
Raro	Parasitoses
Sistema Imune	
Raro	Anafilaxia, outras reações alérgicas
Sistema Nervoso Central	
Comum	Cefaleia
Incomum	Tontura, sonolência, parestesia, síncope
Vascular	
Incomum	Hipotensão postural, rubor
Respiratória	
Incomum	Faringite, tosse, broncoespasmo
Gastrointestinal	
Incomum	Náusea, diarreia, sinais e sintomas dispépticos
Pele e subcutâneo	
Incomum	Urticária, rash, prurido, fotossensibilidade
Geral e do local de aplicação	
Comum	Dor, eritema, edema, prurido no local da aplicação
Incomum	Ganho de peso, fadiga, edema nos braços, doença influenza-like

* Adaptado de Holgate et al.⁸⁴.

As recomendações da Academia Americana de Alergia e Imunologia e do Colégio Americano de Alergia e Imunologia para aplicação de omalizumabe são⁸⁷:

- Obter consentimento informado do paciente apresentando os riscos e benefícios do tratamento;
- Orientar o paciente quanto a sinais e sintomas de anafilaxia;
- Verificar sinais vitais e PFE ou VEF₁ antes das aplicações;
- Manter observação após aplicação por 2 horas nas 3 primeiras aplicações, e 30 minutos nas subsequentes.

Em uma análise de 67 estudos clínicos incluindo 11.459 pacientes dos quais 7.789 em uso de omalizumabe, nenhuma associação foi observada entre risco de malignidade e tratamento com omalizumabe⁸⁸.

A ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares incluindo infarto, angina instável, ataque isquêmico transitório e acidente vascular encefálico em pacientes em uso de omalizumabe foram objeto de investigação e diferentes análises de estudos clínicos confirmaram que o uso de omalizumabe não predispõem a risco aumentado de eventos tromboarteriais⁸⁹.

O risco de desenvolver infestação por helmintos também foi objeto de estudo e os pacientes em uso de omalizumabe apresentaram uma maior tendência a apresentar helmintíase, mas a diferença não foi significativa quando comparada ao grupo placebo⁹⁰. Mesmo assim, recomenda-se cautela em pacientes com alto risco de infecções por helmintos em particular residentes ou em viagem para áreas endêmicas. Consideramos aconselhável, em áreas de alta prevalência, a avaliação de parasitoses antes do início do tratamento e periodicamente durante o mesmo.

Existem poucos estudos sobre a segurança do uso de omalizumabe na gestação e amamentação. Um estudo observacional com 27 mulheres grávidas que usaram omalizumabe antes ou durante a gravidez não encontrou diferença significativa nos desfechos desfavoráveis quando comparado às taxas de ocorrência dos eventos na população geral⁸⁶. Omalizumabe pertence à categoria de risco B na gravidez, e não está licenciado para uso na gestação e amamentação, sendo o uso *off-label* nestas condições.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação adequada da gravidade da asma e do não controle da doença com a terapia padrão nas etapas 4 e 5 da GINA, além da avaliação correta do nível de aderência ao tratamento e ao controle do ambiente, assim como a identificação dos principais fenótipos e comorbidades que impactam o seu controle são as

premissas fundamentais para a correta abordagem da asma grave. A terapia com imunobiológicos focada em alvos específicos, de acordo com o fenótipo e/ou endótipo da doença, já em prática com o omalizumabe para asma alérgica grave e aprovada recentemente com mepolizumabe para asma eosinofílica, representa uma nova e grande janela de oportunidade para a abordagem dos casos mais desafiadores da doença.

Inúmeros estudos com diferentes imunobiológicos para distintos alvos envolvidos na imunopatologia da asma estão em andamento, o que promete novas e mais eficazes opções terapêuticas para essa complexa enfermidade chamada asma.

REFERÊNCIAS

1. GINA Report, Global strategy for Asthma management and prevention. [site na Internet]. Disponível: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2016_Aug11.pdf. Acesso em 25/08/2016.
2. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011;66:910-7.
3. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1337-48.
4. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31:143-78.
5. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleeker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:926-38.
6. 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;43:343-73.
7. Latin-American Consensus on Difficult-to-Control Asthma. 2008 Update. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44 Suppl 3:1-43.
8. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Bisaccioni C, Agondi R, Kalil J. Difficult-to-control asthma management through the use of a specific protocol. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(9):905-18.
9. Pinto LH, Aun MV, Cukier-Blaj S, Stelmach R, Cukier A, Kalil J, et al. Vocal cord dysfunction diagnosis may be improved by a screening check list. *Allergol Int*. 2015 Dec 13. pii:S1323-8930(15)00206-3. doi: 10.1016/j.alit.2015.11.001. [Epub ahead of print]
10. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218-24.
11. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315-23.
12. Charriot J, Vachier I, Halimi L, Gamez AS, Boissin C, Salama M, et al. Future treatment for asthma. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):77-92.
13. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:478-83.
14. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child*. 2009;94:780-4.

15. Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, Khan M, Baharoon S, Bin Salih S, et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):8.
16. 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 (Sao Paulo).* 2009;64(8):769-73.
17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63:8-160.
18. Agondi RC, Machado ML, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Intranasal Corticosteroid Administration Reduces Nonspecific Bronchial Hyperresponsiveness and Improves Asthma Symptoms. *J Asthma.* 2008;45(9):754-7.
19. Giavina-Bianchi P. Defining phenotypes in rhinitis: a step toward personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):151-2.
20. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *Journal of Internal Medicine.* 2016;279:192-204.
21. Van Rijt L, Von Richthofen H, Van Ree R. Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma. *Semin Immunopathol.* 2016;38:483-96.
22. Ozyigit LP, Morita H, Akdis M. Innate lymphocyte cells in asthma phenotypes. *Clinical and Translational Allergy.* 2015;5:23-30.
23. Normansell R, Walker S, Milan S, Walters E, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;13(1):CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.
24. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Fiterman J, Lima M, Shah P, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:116-24.
25. Bateman E, Goehring U, Richard F, Watz H. Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:142-9.
26. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* 2015;46(3):622-39.
27. Kerstjens H, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1198-207.
28. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. What is the role of tiotropium in asthma? a systematic review with meta-analysis. *Chest.* 2015b;147(2):388-96.
29. Busse WW, Dahl R, Jenkins C, Cruz AA. Long-acting muscarinic antagonists: a potential add-on therapy in the treatment of asthma? *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):54-64.
30. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):367-76.
31. McIvor RA. Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):265-71.
32. Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova Z, et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):104-13.
33. Price D, Kaplan A, Jones R, Freeman D, Burden A, Gould S, et al. Long-acting muscarinic antagonist use in adults with asthma: real-life prescribing and outcomes of add-on therapy with tiotropium bromide. *J Asthma Allergy.* 2015;8:1-13.
34. Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, Szefer SJ, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):441-50.
35. Anderson WC, Szefer SJ. New and future strategies to improve asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):848-59.
36. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015a;115(3):211-6.
37. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Downie J, et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir Med.* 2014;108(9):1268-76.
38. Darveaux J, Busse WW. Biologics in asthma--the next step toward personalized treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):152-60.
39. Caminati M, Senna G, Guerriero M, Dama AR, Chieco-Bianchi F, Stefanizzi G, et al. Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: what we know and what we should address. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:28-35.
40. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):525-36.
41. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy.* 2015;71(5):593-610.
42. Hendeles L, Khan YR, Shuster JJ, Chesrown SE, Abu-Hasan M. Omalizumab therapy for asthma patients with poor adherence to inhaled corticosteroid therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(1):58-62.
43. D'Amato G, Stanzola A, Sanduzzi A, Liccardi G, Salzillo A, Vitale C, et al. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2014;9:23-8.
44. Caminati M, Senna G, Guerriero M, Dama AR, Chieco-Bianchi F, Stefanizzi G, et al. Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: what we know and what we should address. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:28-35.
45. Ortega H, Chupp G, Bardin P, Bourdin A, Garcia G, Hartley B, et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *Eur Respir J.* 2014;44(1):239-41.
46. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-207.
47. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):921-3.
48. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355-66.
49. Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1275-6.
50. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1088-98.
51. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016;4(10):781-96.
52. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab--a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(1):113-8.
53. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med.* 2015;33(1):14-20.

54. Gauvreau GM, Harris JM, Boulet LP, Scheerens H, Fitzgerald JM, Putnam WS, et al. Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production. *Sci Transl Med.* 2014;6(243):243ra85.
55. Harris J, Maciua R, Bradley MS, Cabanski CR, Scheerens H, Lim J, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Research.* 2016;17:29-39.
56. Novartis Biociências S.A. Bula completa de Xolair®. Aprovada pela ANVISA em 14/12/2015. [site na Internet] Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/1815.pdf>. Acesso em 05/10/2016.
57. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):192-9.
58. Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC, Leroyer C, Muller D, Tannous R, et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. *Allergy.* 2013;68(6):813-15.
59. Domingo C, Pomares X, Angril N, Rudi N, Amengual MJ, Mirapeix RM. Effectiveness of omalizumab in non allergic severe asthma. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(1):45-53.
60. Holgate ST. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. *World Allergy Organization Journal.* 2014;7:17-22.
61. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(1):61-76.
62. Holgate ST. How to evaluate a patient's response to anti-IgE. *Eur Respir Rev.* 2007;16:78-84.
63. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, Niven R. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma.* 2013;50(5):529-36.
64. Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med.* 2010;104(9):1381-5.
65. Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM, QUALITX Study Investigators. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma.* 2012;49:288-93.
66. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy.* 2011; 66:671-78.
67. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest.* 2004;125:1378-86.
68. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):485-6.e11.
69. Johansson SGO, Nopp A, Oman H, Ankerst J, Cardell LO, Gronneberg R, et al. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to 'total-IgE' predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) treatment. *Allergy* 2009;64:1472-7.
70. Ankerst J, Nopp A, Johansson SG, Adédoyin J, Oman H. Xolair is effective in allergics with a low serum IgE level. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(1):71-4.
71. Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy.* 2009;64:1780-7.
72. Thomson N, Niven R, Heaney L, Greening A. Development of an algorithm for the assessment of response to treatment with omalizumab. *Thorax.* 2007;62(Suppl. 3):A99,P94.
73. Serpa FS, Piana MP, Neto FB, Campinhos FL, Silveira MG, Chiabai J, et al. Eficácia da terapia Anti-IgE no controle da asma. *Braz J Allergy Immunol.* 2014;2(4):147-53.
74. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:184-90.
75. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slaviv R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309-16.
76. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRIence registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.* 2013;107(8):1141-51.
77. Niven R, Radwan A. APEX Study Investigators. The APEX study: a retrospective review of responses of severe allergic asthma patients to omalizumab on continuous or non-continuous oral corticosteroids in UK clinical practice. *Eur Respir J.* 2011;38(Suppl. 55):272 [abstract].
78. Nopp A, Johansson SG, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010;65(1):56-60.
79. Corren J, Shapiro G, Reimann J, Deniz Y, Wong D, Adelman D, et al. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):506-11.
80. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):788-97.
81. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):573-82.
82. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010;104:1410-6.
83. Vennera MDC, Perez de Llano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, Gonzalez H, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry e some new approaches. *J Asthma.* 2012;49:416-22.
84. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med.* 2009;103(8):1098-113.
85. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1378-81.
86. Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2011;10(3):463-71.
87. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1373-7.
88. Busse W, Buhl R, Vidaurre CF, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: Results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):983-9.
89. Aidan AL, James EF, Abdelkader R, Mary KM, Mary SB, Hassan NT, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: a cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(3):212-9.
90. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(2):197-207.