



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

VITOR HUGO SOUZA SANTOS

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO AMBULATORIAL AO PACIENTE ADULTO COM
ASMA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – HCPA

Porto Alegre

2024

VITOR HUGO SOUZA SANTOS

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO AMBULATORIAL AO PACIENTE ADULTO COM
ASMA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – HCPA

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Pneumologia.

Orientador: Dr. Sérgio Pinto Ribeiro

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

SANTOS, VITOR HUGO SOUZA
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO AMBULATORIAL AO PACIENTE
ADULTO COM ASMA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE - HCPA / VITOR HUGO SOUZA SANTOS. -- 2024.
46 f.

Orientador: SÉRGIO PINTO RIBEIRO.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. PROTOCOLO DE ATENDIMENTO AMBULATORIAL AO
PACIENTE ADULTO COM ASMA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE . I. RIBEIRO, SÉRGIO PINTO, orient. II.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico este trabalho aos meus mestres e colegas, que estiveram comigo toda a jornada acadêmica e profissional, me levando a este momento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que, de alguma maneira, contribuíram para a trajetória da minha vida até o presente momento, destacando, sobretudo, a minha estimada família. Expresso também minha profunda gratidão ao meu orientador, Prof. Sérgio, cuja orientação sobre esse protocolo não teria sido concebida.

RESUMO

A asma é uma condição crônica das vias aéreas, caracterizada por inflamação persistente e hiperreatividade brônquica, resultando em episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas, dispneia, sibilos e tosse. Frequentemente é desencadeada pela exposição a alérgenos, irritantes ambientais, infecções virais respiratórias ou exercícios físicos. O diagnóstico de asma é baseado na história clínica do paciente, exame físico, avaliação dos sintomas respiratórios, testes de função pulmonar, como a espirometria, e avaliação da resposta ao tratamento. É importante considerar outros diagnósticos diferenciais, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes mais idosos. O tratamento da asma visa controlar a inflamação das vias aéreas e prevenir exacerbações. Isso geralmente envolve o uso de corticosteroides inalados como terapia de manutenção, associados a broncodilatadores de curta e longa ação para alívio dos sintomas agudos. Em casos mais graves ou refratários, podem ser necessários tratamentos adicionais, como antagonistas de leucotrienos, ou terapia biológica direcionada. Além da terapia farmacológica, a educação do paciente desempenha um papel fundamental no manejo da asma.

Palavras chaves: Asma; Hiperreatividade brônquica; Tratamento; Broncodilatadores

ABSTRACT

Asthma is a chronic airway condition characterized by persistent inflammation and bronchial hyperreactivity, resulting in recurrent episodes of airway obstruction, dyspnea, wheezing and coughing. It is often triggered by exposure to allergens, environmental irritants, respiratory viral infections or physical exercise. The diagnosis of asthma is based on the patient's clinical history, physical examination, assessment of respiratory symptoms, pulmonary function tests, such as spirometry, and assessment of response to treatment. It is important to consider other differential diagnoses, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart failure, especially in older patients. Asthma treatment aims to control airway inflammation and prevent exacerbations. This usually involves the use of inhaled corticosteroids as maintenance therapy, combined with short- and long-acting bronchodilators to relieve acute symptoms. In more severe or refractory cases, additional treatments, such as leukotriene antagonists, or targeted biological therapy may be necessary. In addition to pharmacological therapy, patient education plays a key role in asthma management.

Keywords: Asthma; Bronchial hyperreactivity; Treatment; Bronchodilators

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fisiopatologia da Asma.....	21
Figura 2 - Biológicos segundo suas interleucinas.....	40
Quadro 1 - Testes para controle da Asma.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela de dose para Diferentes Corticoides Inalatórios	33
Tabela 2 – Tabela para dose de Omalizumabe	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetil Salicílico
ABPA	Micoses Broncopulmonares Alérgicas
ACT	Teste de controle para asma
AINHs	Antiinflamatório Não Esteroidal
APC	Célula Apresentadora de Antígeno
CONITEC	Comissão Nacional de Inovação e Tecnologias
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EosEI	Eosinófilo no Escarro Induzido
FENO	Fração Exalada de Óxido Nítrico
GINA	Global Initiative For Asthma
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
Linfócito Th2	Linfócito T helper 2
MIP	Proteína Inflamatória de macrófago
MDI	Inaladores Pressurizados Dosimetrados
PeNSE	Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 JUSTIFICATIVA.....	13
1.2 OBJETIVOS	13
1.2.1 Objetivo geral.....	13
1.2.2 Objetivos específicos.....	13
2 MÉTODOS.....	14
3 REVISÃO DA LITERATURA	15
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
PREVALÊNCIA:.....	16
HISTÓRIA:	17
FISIOPATOLOGIA:.....	17
FATORES DESENCADEANTES DE CRISES DE ASMA.....	21
CONDIÇÕES AGRAVANTES DA EVOLUÇÃO DA ASMA	22
DIAGNÓSTICO:	24
GERENCIAMENTO	26
INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS	28
TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	29
ASMA GRAVE	32
TRATAMENTO	34
TERAPIAS COM ANTICORPOS BIOLÓGICOS	36
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40

1 INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma doença inflamatória de saúde global, definida segundo o relatório do GINA, a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Além disto, é definida pela história de sintomas respiratórios, como chiado, dispnia, aperto no peito e tosse, que variam no tempo e na intensidade, juntamente com limitação variável do fluxo aéreo expiratório. A limitação do fluxo de ar pode se tornar persistente posteriormente.

De acordo com um inquérito nacional brasileiro de 2015, apenas 12,3% dos pacientes diagnosticados com asma têm a doença controlada. Porém, cerca de 51,2% têm asma não controlada e 36,4% têm asma parcialmente controlada. Com a doença sem controle, o paciente corre mais riscos. De acordo com o DATASUS, em 2022, foram 83.155 internações pela doença e 524 óbitos registrados no Brasil.

Não raro, a doença é acompanhada de outras comorbidades que interferem no controle da asma, como rinite, refluxo gastroesofágico, DPOC, tabagismo, obesidade, etc.

O diagnóstico da asma requer uma integração dos sintomas relatados pelo paciente e dos testes de função pulmonar. Como os sintomas da asma são frequentemente inespecíficos e podem ser precipitados por outros processos patológicos, a exclusão de doenças que mimetizam a asma é importante, especialmente em indivíduos mais velhos, que podem ter maior probabilidade de apresentar condições alternativas.

O tratamento deverá conter uma combinação de terapia não farmacológica e farmacológica, na qual de ambas as abordagens são estimuladas, para melhor controle da doença e para evitar futuras exacerbações.

1.1 JUSTIFICATIVA

Devido ser uma doença heterogênea, a asma possui certos gatilhos identificáveis que podem facilitar uma melhor aderência ao tratamento, além da redução de exacerbações respiratórias e hospitalizações. Logo, a necessidade não se faz apenas de educar profissionais e pacientes, mas também de fornecer, de maneira sucinta e rápida, um recurso para consulta de dúvidas pontuais. Este protocolo tem como objetivo auxiliar no atendimento ambulatorial do paciente com Asma.

1.2 OBJETIVOS

Elaborar e implementar um protocolo direcionado aos profissionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com o propósito de fornecer informações atualizadas sobre atendimento ambulatorial do paciente com asma. Este protocolo abrangerá orientações específicas para o tratamento de sintomas, utilizando medicações, além de práticas de cuidados não farmacológicos. Adicionalmente, fornecerá informações cruciais para promover a redução de exacerbações e hospitalizações. O objetivo central é capacitar os profissionais para facilitar um cuidado mais ágil e abrangente no ambulatório de asma.

1.2.1 Objetivo geral

Desenvolver um protocolo direcionado aos profissionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com o intuito de facilitar o atendimento ambulatorial ao paciente com Asma.

1.2.2 Objetivos específicos

Este protocolo tem como objetivo revisar as medicações, práticas de cuidados não farmacológicos, estratégias de comunicação, cuidados multiprofissionais e condutas que podem acarretar malefícios ao paciente. A intenção é assegurar o fornecimento do melhor cuidado possível, promovendo o conforto e a qualidade do cuidado ao paciente durante toda a fase final de sua vida.

2 MÉTODOS

A elaboração deste protocolo foi fundamentada na revisão da literatura sobre o cuidado e o manejo do paciente com asma e asma grave, considerando fontes tanto brasileiras quanto internacionais, por meio da análise de livros e artigos no Pubmed, de maior relevância e recentes. Adicionalmente, foi incorporada à prática clínica do cenário brasileiro para abordar eventuais discordâncias nas literaturas consultadas. O objetivo primordial foi criar um documento que sintetizasse e resumisse as principais condutas e que pudesse orientar e salientar dúvidas de profissionais de saúde

3 REVISÃO DA LITERATURA

A bibliografia utilizada, se fez por meio de artigos científicos atualizado sobre o tema proposto, utilizando artigos nacionais de bases como Google Acadêmico e Scielo, além de bases internacionais como o PubMed.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A asma é uma doença de saúde global, definida segundo o relatório do GINA, a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Além disto, é definida pela história de sintomas respiratórios, como chiado, dispneia, aperto no peito e tosse, que variam no tempo e na intensidade, juntamente com limitação variável do fluxo aéreo expiratório. A limitação do fluxo de ar pode se tornar persistente posteriormente.

De acordo com um inquérito nacional brasileiro de 2015, apenas 12,3% dos pacientes diagnosticados com asma têm a doença controlada. Porém, cerca de 51,2% têm asma não controlada e 36,4% têm asma parcialmente controlada. Com a doença sem controle, o paciente corre mais riscos. De acordo com o DATASUS, em 2022, foram 83.155 internações pela doença e 524 óbitos registrados no Brasil.

Não raro, a doença é acompanhada de outras comorbidades que interferem no controle da asma, como rinite, refluxo, DPOC, tabagismo, obesidade, etc.

O diagnóstico da asma requer uma integração dos sintomas relatados pelo paciente e dos testes de função pulmonar. Como os sintomas da asma são frequentemente inespecíficos e podem ser precipitados por outros processos patológicos, a exclusão de doenças que mimetizam a asma é importante, especialmente em indivíduos mais velhos, que podem ter maior probabilidade de apresentar condições alternativas.

O tratamento deverá conter uma combinação de terapia não farmacológica e farmacológica, na qual de ambas as abordagens são estimuladas, para melhor controle da doença e para evitar futuras exacerbações.

PREVALÊNCIA:

A asma é um dos problemas de saúde respiratória mais recorrentes no Brasil. Estima-se que 23,2% da população vive com a doença e a incidência varie de 19,8% a 24,9% entre as regiões do País. Apenas na Atenção Primária, a porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS), foram registrados 1,3 milhões de atendimentos no ano passado - aproximadamente 231 mil consultas a mais que em 2020 (1,1 milhão).

Segundo o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), do Ministério da Saúde (DATASUS), 29.357 pessoas foram hospitalizadas por asma no Brasil entre janeiro e abril de 2023.

No Brasil, a prevalência de sintomas de asma entre adolescentes está entre as mais altas do mundo. A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), de 2012, revelou que 23% dos alunos do 9º ano de escolas públicas e privadas de todos os estados brasileiros tinham sintomas de asma. Destes, apenas 12% haviam recebido diagnóstico médico da doença.

HISTÓRIA:

Há indícios de que a asma comece a ser definida ainda na fase intrauterina. Segundo estudos de coorte, a credibilidade para a asma é, em grande parte, determinada durante o desenvolvimento fetal e nos primeiros três a cinco anos de vida¹. Os sintomas mais comuns da asma são chiados no peito, opressão torácica e tosse. Esses sintomas são frequentemente episódicos e podem variar em intensidade. A variabilidade nos sintomas geralmente corresponde a alterações nas exposições, como alérgenos, irritantes das vias aéreas ou infecções respiratórias. Os profissionais de saúde devem perguntar sobre possíveis exposições que piorem as queixas respiratórias do paciente. Os desencadeantes identificáveis aumentam a probabilidade de asma subjacente.

FISIOPATOLOGIA:

A asma possui uma série de fatores envolvidos no seu mecanismo inflamatório, tais como acontecimentos externos (ambientais), internos e até ocupacionais, havendo um complexo sistema de interação entre células inflamatórias e suas citocinas, na resposta oferecida pelo corpo ao estímulo. Os principais fatores externos relacionados ao surgimento de sintomas relacionados a asma são as partículas de resposta alérgica inaláveis, que podem ser oriundas do próprio corpo, bem como do ambiente exterior (fezes de ácaros domésticos, partículas fúngicas, substâncias expelidas por insetos, como baratas e animais domésticos, como gatos, além de pólenes) e dos vírus respiratórios. Partículas ambientais como a fumaça de cigarro, gases e poluentes particulados em suspensão no ar, bem como as moléculas provenientes da combustão do óleo diesel, também parecem atuar induzindo a resposta de hipersensibilidade aos alérgenos e da hiperresponsividade brônquica em indivíduos predispostos. Pesquisas têm indicado que o papel dos genes na manifestação da asma pode ser significativo, pois embora a importância de um único gene na predisposição de um indivíduo a ter asma seja muito pouco provável, a interação entre uma série de genes modificados e a exposição ao ambiente externo, é responsável pela geração de diferentes fenótipos para a mesma enfermidade. Essa heterogeneidade fenotípica da asma pode se manifestar de diferentes maneiras, a depender do

total de genes afetados e dos hábitos de vida do paciente, além de poder vir associada a diversos fatores que atuam como “fenótipos intermediários”, como atopia, hiperresponsividade brônquica, níveis séricos de IgE, dermatite atópica, dentre outros. Todos esses fatores colaboram para uma maior dificuldade na caracterização do papel específico de genes isolados no desenvolvimento da doença. Estudos realizados nos últimos anos contabilizaram a existência de mais de 30 genes relacionados a diferentes manifestações fenotípicas da asma, com os mesmos sendo divididos em 3 grandes grupos: associados a imunidade inata e imunorregulação; associados a atopia, diferenciação Th2 e suas funções e associados a biologia epitelial e imunidade das mucosas². Somado a isso, existem características inatas ao indivíduo, que atuam como fatores determinantes na manifestação da asma, como por exemplo sexo e obesidade, pois estudos indicam que a asma é cerca de 2 vezes mais prevalente em meninos comparados a meninas de mesma idade, assim como em quem tem massa corporal maior, que pode ser atestada por meio do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC).

O termo citocina se refere a mediadores químicos liberados durante um processo inflamatório. Sob a ótica do mecanismo de ação que ocorre na asma, as citocinas participantes podem ser divididas através do seguinte agrupamento³.

- a) Linfocinas: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17;
- b) Citocinas pró-inflamatórias: IL-1, TNF, IL-6, IL-11, GM-CSF, SCF;
- c) Citocinas antiinflamatórias: IL-10, IL-1ra, IFN- γ , IL-12, IL-18;
- d) Citocinas quimotáticas (quimocinas): RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5, MIP-1 α , eotaxina, IL-8;
- e) Fatores de crescimento: PDGF, TGF- β , FGF, EGF, IGF.

O mecanismo de ação da asma consiste na inalação de partículas alérgenas externas, por um indivíduo que seja geneticamente é predisposto a desenvolver a resposta exacerbada. Como consequência, há liberação de citocinas e quimiocinas, pelo epitélio respiratório, após a apresentação pela célula apresentadora de antígeno (APC). As células APCs, principalmente as dendríticas, participam tanto do mecanismo de sensibilização primário como secundário. Durante a resposta primária, as células dendríticas são atraídas por quimiocinas indutoras da resposta inflamatória MIP-3a (macrophage inflammatory protein) até os tecidos, onde capturam os antígenos. Após a captação e o reconhecimento, ocorre um processo de sinalização interna que induz o amadurecimento das células dendríticas, as quais migram até os vasos linfáticos de regiões específicas, se tornando responsivas às células de revestimento sinusoidal expressas no

endotélio do vaso linfático aferente, e a MIP-3 β , na região organizadora de células T dos linfonodos⁴. Nestas regiões ocorrem também o agrupamento das células dendríticas, as quais irão expressar continuamente moléculas do complexo principal de histocompatibilidade MHC classe II, e moléculas coestimuladoras⁵. Com isso, as células dendríticas irão atrair e interagir com células T (que ainda não tiveram contato com partículas de antígenos) para induzir uma resposta imune primária, gerando células TH2 efectoras e células T reguladoras que controlam a síntese de anticorpos IgE pelos linfócitos B⁵. As células TH2 efectoras, por sua vez, migrarão via vasos linfáticos eferentes para recirculação na corrente sanguínea. Caso entrem em contato de maneira súbita ou contínua com o alérgeno, os linfócitos TH2 migrarão até os locais de inflamação e serão estimulados pelas APCs locais, em especial as dendríticas, que apresentam a IgE via receptor Fc ϵ RI, para gerar inflamação eosinofílica das vias aéreas, hiperplasia de células caliciformes e hiperresponsividade brônquica. As células dendríticas produzem monocyte derived chemokine (MDC) e thymus and activation regulated chemokine (TARC) que são quimiotáticos para as células TH2⁶. Como resultado direto desta resposta inflamatória crônica, células do próprio epitélio e miofibroblastos iniciam sua proliferação e permitem a deposição intersticial de colágeno e proteoglicanos na lâmina reticular da membrana basal, o que pode justificar o espessamento ocorrente nesta parede e as lesões irreversíveis que surgem em pacientes portadores de asma em condições crônicas⁷. Outras alterações estão inclusas, como hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisa, aumento da proliferação das células caliciformes e multiplicação da produção de muco, aumento dos vasos sanguíneos localizados na região submucosa e desregulação na deposição e armazenamento de materiais nas camadas⁸. Tais fatores exercem papel fundamental no surgimento do remodelamento asmático das vias aéreas, com lesões irreversíveis e obstrução brônquica permanente⁹.

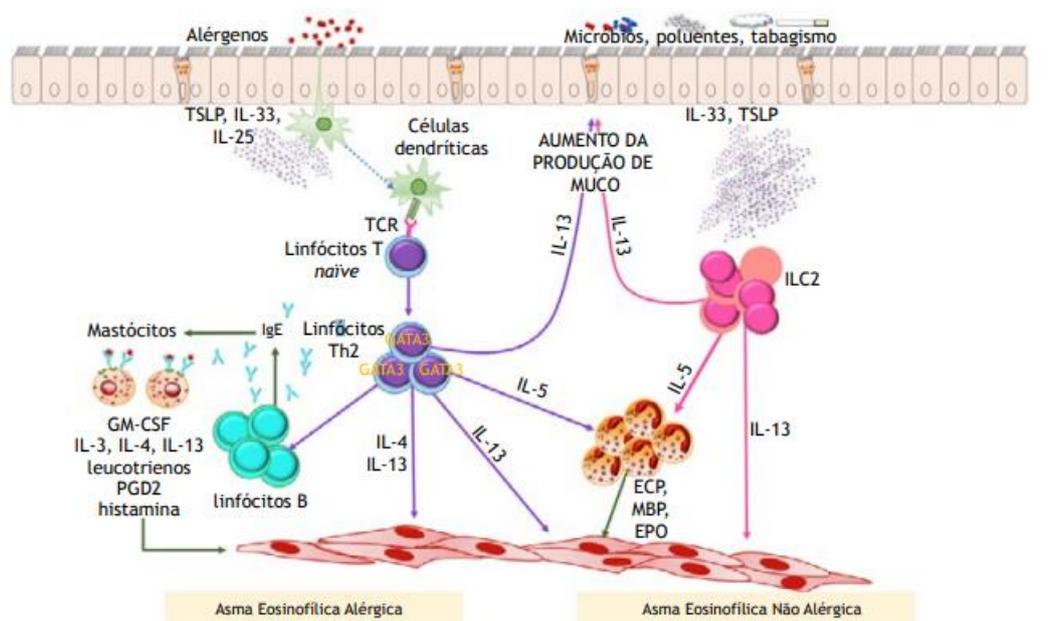
Tanto em adultos como em crianças, infecções virais do trato respiratório alto ou baixo são os principais fatores desencadeantes de crises asmáticas¹⁰.

Os vírus possuem a capacidade de aumentar o estado de hiperresponsividade brônquica e induzir aumento da liberação de mediadores químicos, bem como a liberação de neuropeptídeos pelas fibras nervosas específicas contidas no tecido respiratório. Vale destacar a maior suscetibilidade de um indivíduo atópico em contrair infecções virais. Em razão de estudos desenvolvidos ao longo dos últimos anos, alterações da constituição anatômica geradas pelo avanço da patologia, que antes só eram identificadas em casos mais graves de asma brônquica, já conseguem ser vistas em formas mais leves da doença. Há um predomínio, em qualquer indivíduo portador de asma, mesmo antes do surgimento dos sintomas, de fibrose na camada submucosa. Associado a isto, ocorre alterações de hipertrofia das células da

musculatura lisa, gerando edema do trato respiratório e promovendo o remodelamento do tecido brônquico. O rinovírus é o vírus detectado com maior frequência, exceto em lactentes hospitalizados devido a bronquiolite, nos quais o vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal responsável. A gripe é uma infecção comum durante o inverno. Após a pandemia da influenza A (H1N1), em 2009, vários estudos destacaram a asma como comorbidade importante nesta infecção, cujos marcadores de gravidade, como internação, admissão em unidade de terapia intensiva e mortalidade foram associados com o diagnóstico de asma.

Já em um quadro de asma grave, o avanço da resposta inflamatória promove destacamento da camada de células epiteliais do tecido brônquico, gerando exposição das fibras nervosas ao ambiente externo, e consequentemente aos materiais alérgenos, moléculas inflamatórias e substâncias redutoras da função nervosa. Nas situações onde ocorre morte por asma brônquica, são perceptíveis aumento da presença de muco com eosinófilos na luz brônquica, cristais de Charcot-Layden (conjuntos de proteínas catiônicas eosinofílicas), espirais de Curchmann (agrupamentos eosinofílicos), lesões epiteliais extensas, e intenso

infiltrado de linfócitos e eosinófilos na camada submucosa, além de excessivo aumento das células da musculatura lisa brônquica, de glândulas da camada submucosa e fibrose acompanhada de espessamento subepitelial, ou seja, o remodelamento da camada celular brônquica.



FATORES DESENCADEANTES DE CRISES DE ASMA

A hiperresponsividade brônquica característica da asma é ampla, fazendo com que o paciente asmático esteja sujeito ao desencadeamento de crises por diversos fatores, específicos como os alérgicos e inespecíficos, os não alérgicos. Dentre os específicos destacam-se os alérgenos inaláveis, substâncias derivadas de ácaros domésticos e animais – como gatos, baratas e fungos presentes no ar. Na região Sul do Brasil, os pólenes também são importantes desencadeadores de sintomas já que ocorre polinização em determinadas épocas do ano.

Entre os agentes inespecíficos encontram-se as infecções virais (rinovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus, influenza e parainfluenza), são a causa mais frequente de crises de asma em lactentes e crianças (até 90% das crises). Em adultos cerca de 40% das crises de asma estão associadas a infecção viral, enquanto que cerca de 10% podem estar associadas a infecção bacteriana subclínica. Outros desencadeantes inespecíficos são as mudanças climáticas, o ar frio e seco, os poluentes ambientais, inclusive o tabaco e odores fortes (detergentes, perfumes, tintas).

O tabagismo induz um padrão de inflamação não eosinofílica com resistência relativa aos corticosteroides. Os atendimentos em emergência e internações hospitalares de adultos asmáticos fumantes são mais frequentes em comparação aos asmáticos não fumantes. Há evidências de que o tabagismo é um fator de risco para asma quase fatal e fatal.

O exercício físico desencadeia crises de asma, muitas vezes manifestadas apenas por tosse seca e baixa tolerância ao esforço, principalmente em crianças e adolescentes. Nesses casos, os mastócitos são ativados diretamente pelo resfriamento e aumento de osmolaridade na via aérea, secundários a hiperventilação do esforço físico.

Cerca de 10% dos asmáticos apresentam sensibilidade ao ácido acetil-salicílico (AAS) e a anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), que podem desencadear crises se usados por via sistêmica ou mesmo tópica. Alguns desses pacientes evoluem com asma grave, primariamente não alérgica, associada com rinosinusite e polipose nasal (atualmente chamada doença respiratória exacerbada pela aspirina – DREA – ou síndrome de Samter).

Indivíduos com a variante da tosse manifestam tosse como sintoma primário. Acredita-se que a tosse seja uma resposta neural à broncoconstrição e não à secreção de muco, mas o mecanismo exato é desconhecido. Esses indivíduos normalmente não se queixam de chiado no peito e o diferencial gira necessariamente em torno de outras causas de tosse crônica.

A asma tende a ter evolução grave, com crises igualmente graves e necessidade eventual de tratamento intensivo. A doença das vias aéreas, nesses casos, evolui mesmo após a suspensão do uso de AAS ou AINHs.

Ocasionalmente alimentos podem desencadear crise de asma isolada. Em quadros de alergia alimentar o broncoespasmo pode ocorrer associado a outras manifestações de anafilaxia, como urticaria, angioedema e hipotensão arterial. Os betabloqueadores podem desencadear broncoespasmo em pacientes com hiperresponsividade brônquica subclínica, ou ainda agravar a asma pré existente e por isso, são contraindicados nesses pacientes.

As crises podem ocorrer durante toda a gravidez; porém são mais frequentes no final do segundo trimestre. Os principais fatores de risco são a asma grave, as infecções virais e a interrupção do tratamento adequado devido a crença de que o tratamento prejudicaria o feto.

CONDIÇÕES AGRAVANTES DA EVOLUÇÃO DA ASMA

Algumas condições clínicas podem estar associadas com a asma e contribuir para seu agravamento, aumentando a necessidade do uso de medicamentos. São elas: a rinosinusopatia (aguda ou crônica), a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), micoses broncopulmonares alérgicas, obesidade, apneia obstrutiva do sono e ansiedade e depressão. Quando houver sinais/sintomas de suspeição, devem ser investigadas e tratadas, ou quando a asma não responde ao tratamento de manutenção corretamente instituído. Entretanto, antes disso, deve-se ter em mente que a asma é uma enfermidade de etiopatogenia complexa, influenciada por diversos fatores externos e a adesão as diversas medidas terapêuticas para asma é difícil, devendo ser reavaliada em todo paciente que não esteja obtendo a resposta esperada ao tratamento.

RINOSSINUSITE.

Estudos epidemiológicos e a própria prática clínica chamam a atenção para a associação importante entre rinite/sinusite e asma. Até 80% dos asmáticos em nosso meio tem rinite alérgica associada, que pode estar associada a sinusite alérgica crônica e possui fator predisponente para a sinusopatia infecciosa. Por outro lado, cerca de 40% dos indivíduos com rinite alérgica tem

algum grau de hiperresponsividade brônquica, muitas vezes subclínica, ou até mesmo asma. Os mesmos fatores genéticos e ambientais conhecidos, predisponentes e/ou desencadeantes de sintomas, atuam de forma similar na via aérea superior e inferior, levando a manifestações clínicas de rinite e asma alérgica. Estudos demonstram que a presença de sinusopatia piora a evolução clínica de asma e está associada a maior frequência de asma grave. Além disso, o tratamento seja da rinite alérgica isolada, seja da rinosinusopatia alérgica ou infecciosa, melhora o controle da asma e reduz a hiperresponsividade brônquica.

REFLUXO GASTROESOFÁGICO

O refluxo gastroesofágico piora a asma, principalmente nos extremos de idade, isto é, em lactentes, crianças de 6 a 12 anos e idosos. Reflexos colinérgicos vagais esôfago-brônquicos e microaspirações repetidas parecem ser os principais fatores atuantes nessa interrelação e deve-se atentar para sua presença quando a tosse e/ou broncoespasmo ocorrem ou se intensificam ao decúbito e/ou após refeições, mesmo com o tratamento adequado da asma.

Além disso, deve-se lembrar que, nesses casos, as xantinas podem agravar os sintomas por relaxarem o esfíncter esofágico inferior, agravando o refluxo.

MICOSES BRONCOPULMONARES ALÉRGICAS

Constituem um grupo de doenças caracterizadas por hipersensibilidade tipo I (mediada por IgE) e tipo III (mediada por imunocomplexos), que cursam com asma crônica, infiltrados pulmonares transitórios, bronquiectasias proximais, níveis muito elevados de IgE sérica (acima de 1000 UI/dL) e necessidade de corticoterapia sistêmica para controle da doença. A primeira enfermidade descrita e a mais frequente é a aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), mas outros fungos já foram descritos como agentes etiológicos neste grupo de doenças. Na ABPA, os esporos fúngicos aderidos às paredes brônquicas e bronquiolares perpetuam uma resposta inflamatória local mediada por IgE e IgG. Esta última, por ativação do sistema do complemento e atração de neutrófilos, causa maior dano à via aérea que na asma alérgica habitual.

OBESIDADE

A asma e a obesidade são condições que representam problemas de saúde pública, sendo a obesidade atualmente considerada fator de risco para a asma. Vários estudos demonstraram relação entre o percentual do índice de massa corporal (IMC) e a asma. Um estudo brasileiro de 2011 evidenciou a associação entre obesidade e asma não controlada. A obesidade duplica o risco de asma na idade escolar e um trabalho que analisou 32.321 crianças asmáticas demonstrou que as com sobrepeso e obesas utilizam mais agonistas beta-adrenérgicos e corticosteroides orais do que pacientes com peso normal. Mudanças na mecânica respiratória com diminuição da capacidade residual funcional e do volume corrente secundárias à obesidade podem ocasionar piora dos sintomas de asma. A obesidade também aumenta o risco de refluxo gastroesofágico, que atua favorecendo a hiperresponsividade das vias aéreas nos asmáticos.

O tecido adiposo produz inúmeras citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL6), adiponectina e resistina, que tem papel importante na modulação do

metabolismo local e sistêmico. A produção de TNF- α aumenta dano no tecido adiposo de indivíduos obesos e níveis elevados de TNF- α são encontrados também na asma e estão associados a produção de citocinas de perfil Th2 (IL-4 e IL-6) no epitélio brônquico. Vários estudos transversais demonstraram uma associação significativa entre o índice de massa corporal (IMC) e asma em mulheres, mas não em homens. Uma hipótese plausível é que os hormônios sexuais femininos desempenham um papel importante na etiologia da asma e que esses hormônios são influenciados pela obesidade. A progesterona aumenta a expressão dos receptores beta-2. Outra hipótese é que a obesidade reduziria os níveis de progesterona, reduzindo também a função destes receptores, o que, por sua vez, diminuiria o relaxamento do músculo liso brônquico.

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) em adultos é mais prevalente nos pacientes com asma grave e é um fator de risco independente para pior controle da asma, estando associada a exacerbações mais graves e ao declínio acelerado da função pulmonar. O diagnóstico baseia-se na combinação de sintomas noturnos e diurnos e alterações na polissonografia. Em asmáticos com AOS moderada a grave, observou-se melhora do controle da asma, qualidade de vida e função pulmonar após o início do uso de CPAP.

ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Pacientes com asma grave têm maior predisposição a apresentar sintomas de ansiedade e depressão quando comparados a asmáticos com doença menos grave. Embora já tenha sido demonstrada uma prevalência de sintomas de ansiedade e de depressão em 38% e 25% dos asmáticos graves, respectivamente, essas comorbidades têm sido negligenciadas nas avaliações de ADC e asma grave. Sintomas de ansiedade e de depressão são associados à dificuldade de controle da asma, aumento pela procura dos serviços de saúde, episódios de asma quase fatal e aumento da mortalidade. É possível que esses desfechos desfavoráveis estejam relacionados à falta de adesão à medicação prescrita, irregularidade no seguimento médico e manejo não adequado da asma

DIAGNÓSTICO:

O exame físico pulmonar em um paciente com asma costuma ser normal. A vigilância inspiratória não é típica e pode sugerir um diagnóstico adicional ou alternativo. Da mesma

forma, os estertores devem suscitar a consideração de diagnósticos alternativos. Os pacientes podem apresentar sinais de rinite concomitante ou gotejamento pós-nasal. Um exame de pele pode revelar eczema. Finalmente, um exame cardíaco deve ser realizado para avaliar sinais de insuficiência cardíaca.

TESTE DE DIAGNÓSTICO

Se a história e o exame físico sugerirem asma como um diagnóstico provável, o próximo passo é realizar a espirometria antes e depois da administração de broncodilatador para avaliar os dois critérios principais para o diagnóstico de asma: obstrução do fluxo aéreo expiratório e variabilidade na limitação do fluxo aéreo.

A espirometria demonstrando obstrução ao fluxo aéreo expiratório e reversão completa da obstrução ao fluxo aéreo após a administração de broncodilatador apoia o diagnóstico de asma. No entanto, como a variabilidade dos sintomas e a limitação do fluxo aéreo são uma característica fundamental da asma, a espirometria é frequentemente normal quando a asma está bem controlada. Além disso, alguns pacientes com asma que apresentam obstrução ao fluxo aéreo expiratório podem não reverter completamente após a administração de broncodilatador, devido à maior gravidade da doença na apresentação ou devido ao remodelamento das vias aéreas na asma cronicamente não controlada. Como a reversibilidade parcial também é uma característica da DPOC ou da sobreposição asma-DPOC, estas outras condições devem ser consideradas.

A presença de obstrução ao fluxo aéreo é definida por uma relação entre o volume exalado fracionário no primeiro segundo (VEF1) e Capacidade vital forçada (CVF) menor que o limite inferior da normalidade (LIN). O LIN é baseado em distribuições de populações normais saudáveis e é preferível ao uso de um ponto de corte fixo (por exemplo, 70%) porque o LIN é responsável pelo declínio esperado no VEF1/CVF que ocorre com o envelhecimento. A responsividade pós-broncodilatador é definida por um aumento no VEF1 ou na CVF superior a 12% e superior a 200 mL após o broncodilatador. Esses limites são fornecidos por diretrizes, que reconhecem que o contexto clínico deve ser levado em consideração na interpretação dos resultados dos testes. Por exemplo, um paciente que apresenta uma melhora de 10% no VEF1 após broncodilatador e que demonstra melhora no VEF1 pré-broncodilatador após um ensaio com corticosteróides inalados (ICS) teria tido uma resposta clinicamente significativa que é altamente consistente com um diagnóstico de asma, apesar da queda abaixo do limite de 12% e 200 mL. Se a espirometria for normal, mas permanecer a suspeita clínica de asma, a repetição

da espirometria em outro momento é essencial, pois pelo menos um episódio de obstrução deve ser documentado para apoiar o diagnóstico de asma.

A variabilidade na limitação do fluxo aéreo, se não for identificável pela reversibilidade na espirometria, também pode ser documentada por testes seriados com um medidor de pico de fluxo. O paciente é instruído a registrar a melhor das 3 tentativas de pico de fluxo duas vezes ao dia (geralmente de manhã e à noite) durante um período de 2 semanas ou mais frequentemente durante períodos de sintomas respiratórios. A variabilidade excessiva nos picos de fluxo no contexto da espirometria normal também pode diagnosticar limitação variável do fluxo aéreo; isso é definido por uma média de 1 semana da medição registrada mais alta para a mais baixa de cada dia, dividida pela média do dia, superior a 10%.

Os testes de broncoprovocação para hiperresponsividade das vias aéreas, como o teste com metacolina, têm baixa especificidade para asma. Este teste tornou-se conseqüentemente menos utilizado na confirmação de asma, mas mantém um papel em populações selecionadas. A menos que o paciente seja altamente sintomático na apresentação inicial, a abordagem preferida é um processo diagnóstico gradual que envolve espirometria ou teste de pico de fluxo para estabelecer tanto a obstrução quanto a limitação variável do fluxo aéreo. Identificar a obstrução relacionada à asma é um desafio quando os pacientes já estão tomando medicamentos para asma.

Estudos radiográficos e exames de sangue são geralmente desnecessários no processo diagnóstico, a menos que haja suspeita de um diagnóstico alternativo. Elevações de eosinófilos, imunoglobulina E (IgE) ou IgE específica para alérgenos, embora úteis no diagnóstico de doenças alérgicas ou ao considerar terapias avançadas, não são sensíveis nem específicas para o diagnóstico inicial de asma. O óxido nítrico exalado fracionado (FeNO) é um marcador de inflamação eosinofílica das vias aéreas, mas normalmente é desnecessário no diagnóstico de asma.

GERENCIAMENTO

Como a asma, por definição, demonstra variabilidade nos sintomas e na limitação do fluxo aéreo, seu manejo bem sucedido envolve uma reavaliação contínua ao longo do tempo para otimizar o controle da doença e tratar a inflamação subjacente, minimizando ao mesmo tempo os efeitos colaterais dos medicamentos prescritos. Em cada consulta, o médico deve avaliar os sintomas, risco de agravamento, tolerância e adesão à medicação e comorbidades.

Com o acompanhamento e tratamento ideal, a grande maioria dos pacientes tendem a apresentar asma bem controlada.

AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA ASMA VERSUS GRAVIDADE DA ASMA

A gravidade da asma pode ser avaliada antes do início da terapia médica, com base na função pulmonar, frequência dos sintomas e história de exacerbações. A gravidade é útil para orientar as decisões terapêuticas iniciais. É importante ressaltar que a gravidade da asma não é uma propriedade estática e deve ser reavaliada em cada consulta. A gravidade da asma reflete a intensidade do processo geral da doença, e alterações na gravidade da asma podem indicar novas exposições ambientais, comorbidades ou avanço da doença.

A asma é considerada bem controlada se houver 2 ou menos dias de sintomas, 2 ou menos dias de uso do inalador de resgate e nenhum dia de despertar noturno ou limitação de atividade devido à asma, nas 2 semanas anteriores. O uso de questionários preenchidos pelo paciente que avaliam o controle da asma, como o Teste de Controle da Asma (ACT) ou o Questionário de Controle da Asma, pode ser aplicado em ambientes clínicos e proporciona maior sensibilidade para detectar alterações no controle ao longo do tempo.

Em cada visita, devem ser avaliados o controle da asma do paciente, a frequência dos sintomas de asma do paciente e os seus efeitos associados.

Embora se possa esperar que tanto o controle como a gravidade mudem ao longo do tempo, são conceitos distintos: um paciente com asma não controlada não tem necessariamente asma grave. Além disso, vários fatores podem confundir a avaliação, incluindo técnica inalatória inadequada, dificuldades à adesão, exposição contínua a fatores desencadeantes e comorbidades contribuintes, todos os quais devem ser questionados no contexto de um controle deficiente. É importante ressaltar que o controle da asma é mais relevante do que a gravidade da asma para prever o risco de exacerbações futuras.

Finalmente, a espirometria pré-broncodilatadora, com atenção ao VEF1, deve ser realizada rotineiramente. Indivíduos com VEF1 pré-broncodilatador abaixo do LIN provavelmente representam doença não controlada e apresentam risco aumentado de exacerbação subsequente. A adaptação da terapia da asma com base na eosinofilia do escarro ou FeNO tem sido associada à redução de exacerbações, mas não há evidências suficientes para apoiar a implementação disso na clínica. prática.

Tabela 1 - Definição de controle da asma pelo questionário da GINA⁴⁵ e Teste de Controle da Asma (ACT)⁴⁷.

Instrumento	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA			
Sintomas diurnos >2 vezes por semana [SIM] [NÃO]	Nenhum destes itens	1 a 2 destes itens	3 a 4 destes itens
Despertares noturnos por asma [SIM] [NÃO]			
Medicamento de resgate >2 vezes por semana [SIM] [NÃO]			
Limitação das atividades por asma [SIM] [NÃO]			
Teste de Controle da Asma - ACT			
Limitação das atividades por asma - escore de 0 a 5	Escore \geq 20	Escore 15 a 19	Escore \leq 15
Dispneia - escore de 0 a 5			
Despertares noturnos por asma - escore de 0 a 5			
Medicamento de resgate - escore de 0 a 5			
Autoavaliação do controle da asma - escore de 0 a 5			

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma do Ministério da Saúde

INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

Evitar os gatilhos é a base do manejo da asma. Naqueles com alergias sazonais ou sensibilidade à poluição do ar, os pacientes são aconselhados a permanecer em ambientes fechados e fechar as janelas durante períodos de alta contagem de pólen ou má qualidade do ar, respectivamente. A prevenção do fumo passivo e a cessação do tabagismo devem ser enfatizados. A prevenção de alérgenos em ambientes fechados, visando alérgenos específicos aos quais o paciente é sensibilizado, é recomendada, mas é difícil de implementar devido às dificuldades em alcançar a remediação total dos alérgenos e ao custo das intervenções. Uma opção comum é tratar a doença do refluxo gastroesofágico sintomática, sob a premissa de que o refluxo ácido pode precipitar a broncoconstrição. No entanto, a evidência objetiva de eficácia na melhoria do controle ou da gravidade da asma em adultos é inconsistente. Da mesma forma, o tratamento da rinite alérgica também pode ser tentado, embora o benefício na asma para aqueles que já estão a tomar CI possa ser pequeno.

Adultos com asma devem receber uma dose precoce da vacina Pneumocócica 23 antes dos 65 anos. De resto, as recomendações não são diferentes das de adultos saudáveis.

Como parte da manutenção geral da saúde, os pacientes com sobrepeso ou obesidade devem ser aconselhados sobre a redução de peso e todos os pacientes devem ser incentivados a consumir uma dieta saudável.

Estudos intervencionistas demonstraram melhora na gravidade e no controle da asma com redução de peso, com magnitude na ordem de 10 a 15 kg

TERAPIA FARMACOLÓGICA

Iniciando medicamento:

Para o paciente que está iniciando a terapia, as recomendações profissionais orientam quanto ao início da medicação com base na avaliação da gravidade. A base do autogerenciamento da asma é um dos planos de ação.

Alternativamente, os pacientes podem ser classificados com base apenas nos sintomas, sendo que apresentar qualquer chiado no peito, tosse ou despertar noturno classifica o paciente em uma certa zona de risco e apresentar sintomas graves, incluindo incapacidade de realizar qualquer uma de suas atividades habituais ou dispneia incapacitante, classifica o paciente em uma maior gravidade.

Para o paciente bem controlado que já está em terapia e sem sintomas nos últimos 3 meses, a redução das doses ou retirada de um dos medicamentos pode ser considerada. O objetivo é reduzir o risco de efeitos adversos associados ao tratamento mais intensivo, permitindo a avaliação adequada da gravidade da doença. O paciente deve ser aconselhado a retornar à etapa superior do tratamento se houver evidência de piora do controle.

Para o paciente com asma não controlada e que já está em terapia otimizada, uma busca recorrente por fatores precipitantes pode revelar alterações ambientais (proporcionando uma oportunidade para aconselhamento ambiental) ou uma dificuldade na adesão ao inalador (proporcionando uma oportunidade para reforçar a necessidade e a adesão ao inalador).

Pode ser necessário um escalonamento temporário ou permanente da terapia para recuperar ou estabelecer o controle. Os sintomas que continuam a piorar e que não respondem ao aumento da terapia devem levar à busca de um diagnóstico alternativo ou sobreposto.

Em casos selecionados, se considerar que um paciente tem a doença não controlada devido a razões técnicas (não é possível coordenar de forma confiável a atuação com a inspiração, necessária para o MDI) ou fisiológicas (incapacidade de inspirar rapidamente, necessária para inaladores de pó seco), ele ou ela pode ser trocada para um dispositivo de administração diferente da mesma dose equivalente de medicamento.

O tratamento da asma é dividido em três componentes principais: medicamento de alívio, medicação de controle e tratamento de manutenção .

MEDICAMENTOS CONTROLADORES:

O objetivo geral da terapia de controle é intervir no processo inflamatório subjacente à asma e prevenir o desenvolvimento e remodelamento irreversível das vias aéreas. Para este fim, são oferecidas terapias de controle a todos os indivíduos com asma persistente, mesmo aqueles com doença leve. Os pacientes devem ser informados de que a asma é uma condição crônica e que a ausência de sintomas de asma é o resultado de um uso controlador eficaz. A conceituação “sem sintomas, sem asma” está fortemente associada a piores resultados.

Os Corticoides Inalatórios (ICS) formam a espinha dorsal da terapia de controle. Os efeitos colaterais comuns incluem candidíase oral, que pode ser melhorada com o uso de um dispositivo espaçador e enxágue da boca após o uso do ICS, e disfonia, que pode ser melhorada com a mudança para um dispositivo de administração diferente.

Beta-agonistas de longa ação (LABA) ou Antagonistas de leucotrienos podem ser adicionados ao CI se o controle for sub ótimo, sendo a primeira opção mais eficaz que a última. Os antagonistas muscarínicos de longa ação, comumente usados na DPOC, não parecem ser superiores aos LABA como terapia complementar na asma e são normalmente reservados para doenças graves.

MEDICAMENTOS DE RESGATE:

Um inalador de resgate na forma de Beta-agonista de curta duração ou anticolinérgico devem ser oferecidos a todos os pacientes. Estes medicamentos de rápida ação proporcionam broncodilatação imediata em pacientes com sintomas agudos e pode ser realizado conforme necessidade.

A importância de verificar a técnica inalatória e a adesão devem ser solicitadas em todas as consultas ambulatoriais. Até dois terços dos pacientes cometem erros no uso do Dispositivo de Medicamento Inalatório (MDI), levando a uma administração de medicação abaixo do ideal e a um pior controle da asma. Da mesma forma, a adesão à medicação, também deve ser questionada. Estudos estimam que a adesão média de adultos aos CI é na faixa de 22% a 63%, sugerindo que as verdadeiras doses de corticosteroides podem chegar a metade da quantidade na lista de medicamentos de um paciente. Além da idade avançada e da crença na necessidade do uso dos medicamentos, não há resultados consistentes associados ou não à adesão.

O Guia Global para o Tratamento da Asma (GINA) é uma referência importante para o tratamento da asma. De acordo com o GINA 2023, o tratamento da asma deve ser personalizado para cada paciente, levando em consideração a gravidade da doença, a presença de comorbidades e a resposta ao tratamento. Divide-se o tratamento da asma conforme o

protocolo do GINA em STEPS, havendo um aumento progressivo de medicamentos e doses conforme a gravidade da doença. Assim a divisão ocorre, conforme o Anexo A:

1.STEP 1 - Asma Intermitente: Utilizar para alívio sintomático conforme a necessidade - Corticoide inalatório de baixa dose + β 2-agonista de longa duração (LABA) (preferência pelo formoterol). Alternativa 1: Utilizar para alívio sintomático conforme a necessidade - Corticoide inalatório de baixa dose + β 2-agonista de curta duração inalatório (SABA). Alternativa 2: Utilizar para alívio sintomático conforme a necessidade apenas β 2-agonista de curta duração inalatório (SABA).

2.STEP 2 - Asma Persistente Leve: Uso diário de Corticoide inalatório de baixa dose ou utilizar para alívio sintomático conforme a necessidade - Corticoide inalatório de baixa dose + β 2-agonista de longa duração (LABA) (preferência pelo formoterol). Alternativa 1: Antileucotrieno. Alternativa 2: Utilizar para alívio sintomático conforme a necessidade - Corticoide inalatório de baixa dose + β 2-agonista de curta duração inalatório.

3.STEP 3 - Asma Persistente Moderada: Uso diário de Corticoide inalatório de baixa dose + β 2-agonista de longa duração (LABA). Alternativa 1: Uso diário de Corticoide inalatório de dose média. Alternativa 2: Uso diário de corticoide inalatório de baixa dose + Antileucotrieno.

4.STEP 4 - Asma Persistente Grave: Uso diário de Corticoide inalatório de dose moderada + β 2-agonista de longa duração (LABA). Alternativa 1: Uso diário de Corticoide inalatório de dose alta + β 2-agonista de longa duração (LABA). Alternativa 2: Uso diário de Corticoide inalatório de dose moderada + β 2-agonista de longa duração (LABA) + Antileucotrieno. Alternativa 3: Uso diário de Corticoide inalatório de dose alta + β 2-agonista de longa duração (LABA) + Antileucotrieno. Alternativa 4: Uso diário de Corticoide inalatório de dose alta + β 2-agonista de longa duração (LABA) + anti-muscarínico de longa duração (tiotrópio), além de considerar breves cursos de corticoide oral.

5.STEP 5 - Asma Persistente Muito Grave: Uso diário de Corticoide inalatório de dose alta + β 2-agonista de longa duração (LABA) + anti-muscarínico de longa duração (tiotrópio), imunobiológicos. Considerar breves cursos de corticoide oral.

Tabela 2 - Equivalência das doses de corticoides inalatórios disponíveis para uso no PCDT de asma* (adultos e adolescentes ≥ 12 anos).

Corticoide	Tipo de dispositivo	Dose baixa† mcg/dia	Dose média mcg /dia	Dose alta†† mcg /dia
Dipropionato de beclometasona	DIP, HFA	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionato de beclometasona	HFA partícula extrafina	100-200	>200-400	>400
Budesonida	DPI, HFA	200-400	>400-800	>800

Legenda: * Dose informada na caixa do medicamento; † Dose padrão para iniciar e manter o tratamento da maioria dos pacientes; †† Aumentam a frequência e intensidade dos efeitos colaterais sistêmicos. DPI - Dispositivo de pó inalatório; HFA - hidrofluoralcano, dispositivo pressurizado; mcg - micrograma.

ASMA GRAVE

A asma grave é um subgrupo da asma de difícil controle (ADC). Ela se caracteriza pela falta de controle adequado, mesmo após o tratamento nas etapas IV e V do protocolo do GINA. A dificuldade em controlar a doença pode estar relacionada à presença de fatores que interferem no manejo, como rinite alérgica, doença do refluxo gastroesofágico, obesidade, depressão e ansiedade.

Lembrando que o diagnóstico e o tratamento devem ser conduzidos por profissionais de saúde especializados, considerando o contexto clínico de cada paciente. O tratamento adequado permite que o paciente com asma grave tenha uma vida normal, apesar da condição crônica.

Se define como portador de asma grave um paciente com asma confirmada, com boa adesão ao tratamento e que, a despeito de serem eliminados ou minimizados fatores associados à falta de controle da doença, necessita utilizar corticoide inalatório (CI) em dose alta (budesonida $\geq 1.600 \mu\text{g}$ ou equivalente) associado a uma segunda droga de controle — β_2 -agonistas (LABA, β_2 agonistas de longa duração), (LAMA, antagonistas muscarínicos de longa duração) e/ou antileucotrienos — ou corticoide oral (CO) mais que 50% dos dias no ano anterior para manter o controle da doença, ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada devido a sua gravidade intrínseca²³.

A asma em idosos (65 anos ou mais) é comum e está associada a maior morbimortalidade, possivelmente devido ao subdiagnóstico e subtratamento. Esses pacientes podem não reconhecer seus sintomas, atribuindo a dispneia ao sedentarismo, à obesidade ou à cardiopatia.

A asma, especialmente a asma grave, é uma doença complexa e heterogênea que abrange diferentes fenótipos e endótipos:

FENÓTIPO:

O fenótipo se refere às características observáveis de um organismo, resultantes da interação entre seu genótipo (informação genética) e o ambiente. Na asma, os fenótipos são variações clínicas que podem incluir sintomas, resposta ao tratamento e fatores desencadeantes.

ENDOTIPO:

O endotipo está relacionado a vias fisiopatológicas específicas que levam a um determinado fenótipo. Um endotipo pode englobar vários fenótipos diferentes. Atualmente, dois principais endotipos são reconhecidos:

T2 Alto: Este é o endotipo mais comum (cerca de 70% dos casos). Ele inclui os fenótipos de asma grave eosinofílica alérgica e asma grave eosinofílica não alérgica.

T2 Baixo: Este endotipo compreende a asma não eosinofílica, que pode ser neutrofílica ou paucigranulocítica.

BIOMARCADORES

Os biomarcadores são ferramentas úteis para identificar diferentes fenótipos e endótipos da asma, bem como prever a resposta ao tratamento da asma grave. Os biomarcadores mais utilizados como indicadores de inflamação tipo 2 (T2) alta incluem IgE, eosinófilos no escarro induzido (EosEI) e no sangue periférico (EosS) e fração exalada de óxido nítrico (FeNO).

Esses biomarcadores facilitam a identificar pacientes que se beneficiaram com terapias específicas, como anticorpos monoclonais anti-IgE e anti-IL 5²³. No entanto, é importante lembrar que os biomarcadores não são perfeitos e que a avaliação clínica do paciente ainda é essencial para o diagnóstico e tratamento da asma²³.

IGE

A IgE tem um papel importante na patogênese da asma alérgica. Quando um indivíduo é exposto a um alérgeno exógeno, a cascata inflamatória é ativada, resultando na produção de diversas interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13) e na ativação de diferentes células.

A produção de IgE é estimulada pelos linfócitos B em resposta às citocinas IL-4 e IL-13. O diagnóstico do fenótipo alérgico é confirmado por meio da história clínica, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (teste cutâneo por punção) positivo e/ou resultados positivos de IgE sérica específica para pelo menos um alérgeno inalável. É importante observar que os valores de IgE podem variar com a idade e que sua elevação nem sempre está associada a condições atópicas.

Os principais alérgenos inaláveis relacionados à asma incluem ácaros da poeira domiciliar, animais de pelo (como cães e gatos), fungos, polens, baratas e roedores (como ratos e camundongos). No contexto brasileiro, os principais alérgenos são os ácaros da poeira, especificamente o *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*. Além disso, a asma pode estar relacionada à exposição ocupacional a alérgenos, como cereais, alérgenos animais, enzimas, colas, látex, frutos do mar e outros compostos.

Um exemplo clássico é a asma causada pela sensibilização ao trigo, que está associada à inalação de farinha de trigo por padeiros.

EOSINÓFILOS

No Brasil, a prevalência dos diferentes fenótipos inflamatórios da asma grave varia. Uma coorte apresenta predominantemente o fenótipo eosinofílico (70%), enquanto outra coorte apresenta o fenótipo não eosinofílico.

O aumento do percentual de eosinófilos no escarro induzido (EosEI) é um indicador importante. Ele está associado à resposta aos corticoides inalatórios (CI) e orais (CO), bem como à falta de controle da doença e ao maior risco de exacerbações. A abordagem terapêutica que visa manter os EosEI abaixo de 3%, em comparação com o manejo usual, demonstrou reduzir o risco de exacerbações. Além disso, a presença de eosinofilia no sangue também está relacionada à gravidade da asma e ao aumento do risco de exacerbações.

FENO

A fração exalada de óxido nítrico (FeNO) é uma medida não invasiva utilizada para avaliar a inflamação das vias aéreas. Seu valor elevado pode ser considerado um marcador de inflamação eosinofílica. É comum observar a elevação tanto da FeNO quanto dos eosinófilos no escarro induzido (EosEI) de forma concomitante. No entanto, esses biomarcadores representam diferentes aspectos da inflamação relacionada à via T2.

O aumento do valor da FeNO está associado a um maior comprometimento da função pulmonar e a exacerbações mais graves em pacientes com asma. Portanto, a medição da FeNO pode ser útil na avaliação e no manejo desses pacientes.

TRATAMENTO

Antes de iniciar a terapia com medicamento biológico, é importante revisar o diagnóstico e o tratamento da asma. O paciente deve ser acompanhado por um período de 3 a 6 meses, preferencialmente por um especialista em asma grave (pneumologista, alergista).

Durante esse período, os seguintes pontos devem ser considerados para caracterizar a asma grave:

1. **Persistência dos Sintomas:** Avaliar a frequência e intensidade dos sintomas, como falta de ar, chiado no peito e tosse. A persistência desses sintomas é um indicativo importante.

2. **Limitação Funcional:** Verificar se a asma está afetando a capacidade do paciente de realizar atividades diárias, como exercícios físicos ou tarefas domésticas.

3. **Exacerbações:** Analisar a ocorrência de crises agudas de asma (exacerbações) e a necessidade de uso frequente de broncodilatadores de resgate.

4. **Tratamento Anterior:** Revisar os tratamentos anteriores, incluindo o uso de corticosteroides inalatórios, broncodilatadores e outros medicamentos.

5. **Testes de Função Pulmonar:** Realizar testes como a espirometria para avaliar a função pulmonar e identificar possíveis obstruções.

6. **Avaliação de Comorbidades:** Considerar outras condições médicas que possam estar relacionadas à asma, como rinite alérgica, refluxo gastroesofágico ou apneia do sono.

7. **Sensibilização a Alérgenos:** Investigar a presença de sensibilização a alérgenos específicos, como ácaros da poeira, pólen ou pelos de animais.

8. **Impacto na Qualidade de Vida:** Avaliar o impacto da asma na qualidade de vida do paciente, incluindo aspectos emocionais e sociais.

Para identificar o tipo de asma, é importante seguir algumas etapas de avaliação. Aqui estão as recomendações:

A) **Contagem de Eosinófilos no Sangue Periférico:**

- Solicitar a contagem de eosinófilos no sangue periférico. Isso deve ser feito preferencialmente sem o uso de corticoides orais ou na menor dose possível.

- Essa contagem pode ser repetida em até 3 ocasiões para obter uma visão mais completa.

B) **Testes de Sensibilização a Alérgenos:**

- Verificar se a asma é desencadeada por alérgenos.

- Realizar testes cutâneos de leitura imediata (testes de punctura) ou dosagem de IgE sérica específica para pelo menos um aeroalérgeno perene. Isso ajudará a identificar quais alérgenos podem estar contribuindo para os sintomas da asma.

C) **IgE Sérica Total:**

- Solicitar a dosagem de IgE sérica total. Isso fornece informações sobre a resposta imunológica geral do paciente.

D) **Fenótipo T2 Baixo:**

•Em casos de asma com fenótipo T2 baixo (ou seja, ausência de eosinofilia no sangue periférico e testes alérgicos negativos), não se deve considerar o tratamento com medicamentos biológicos. É importante avaliar outras opções de tratamento nesses casos.

Assim, o uso de biológicos estão indicados para pacientes que já estão em uso de altas doses de CI + LABA, além de mau controle dos sintomas, histórico de exacerbações, biomarcadores alérgicos eosinófilos ou com relato de necessidade de corticoterapia oral (CO) para controle. Conseqüentemente, o uso de biológicos na asma grave, determina reduções ou descontinuação do tratamento de CO, por fim reduz a frequência de exacerbações, bem como as taxas de atendimento e internações hospitalares.

TERAPIAS COM ANTICORPOS BIOLÓGICOS

OMALIZUMABE

É o primeiro medicamento biológico aprovado para asma, é um anticorpo monoclonal que se liga à IgE livre circulante, evitando assim a ligação da IgE ao seu receptor (FceR1) expresso na superfície de basófilos e mastócitos. O uso do omalizumabe está restrito a pacientes com pelo menos 6 anos de idade, peso entre 20 e 150 kg e IgE total sérica entre 30-1.500 UI/mL e com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório em doses altas associado a um beta-2 agonista de longa ação.

As indicações do omalizumabe deve observar, respectivamente:

- a) Idade maior que 6 anos;
- b) pelo menos, uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral;
- c) confirmação de alergia mediada por IgE por meio de teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno;
- d) nível sérico total de IgE de 30 a 1.500 UI/mL e relação IgE total e peso dentro dos limites terapêuticos (tabelas 2 e 3); e
- e) asma grave com fenótipo T2 alto alérgica.

A dosagem e frequência deste novo tratamento são determinadas pelo nível sérico basal de IgE (UI/mL), medido antes do início do tratamento, assim como pelo peso corpóreo do paciente (em kg). Antes da primeira dose, é crucial que os pacientes tenham seus níveis de IgE avaliados por meio de uma dosagem sérica total para determinação da dose adequada. Com base nessas medidas, a quantidade necessária de medicamento varia de 75 a 600 mg (equivalente a 1 a 4 injeções) em cada administração. É fundamental salientar que um período

mínimo de doze semanas de tratamento é necessário para avaliar de forma precisa a resposta do paciente ao medicamento. Este tratamento é projetado para ser de longa duração, e a interrupção prematura geralmente resulta no retorno aos elevados níveis de IgE livre e aos sintomas associados.

Tabela 2 - Doses de omalizumabe (mg por dose) via SC a cada 4 semanas⁹³

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso (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	Administração a cada 2 semanas (ver a Tabela 3)			
> 500-600	300	300	450	600	600					
> 600-700	300		450	600						

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma do Ministério da Saúde

ANTICORPOS ANTI-IL-5/ANTI-IL-5RA: MEPOLIZUMABE, RESLIZUMABE E BENRALIZUMABE

Mepolizumab, reslizumab e benralizumab bloqueiam a via da IL-5, que é a citocina chave para a maturação dos eosinófilos, sobrevivência e transição deste granulócito da medula óssea para a circulação sistêmica. Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal e imunoglobulina G (IgG) que se ligam à IL-5, evitando assim que ela se ligue à IL-5Ra nos eosinófilos. Por outro lado, o benralizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 que tem como alvo a subunidade do receptor de IL-5. Induz a apoptose de eosinófilos e basófilos através de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos.

Mepolizumabe foi avaliado pela Conitec e foi incorporado para o tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA,

conforme o Relatório de Recomendação n° 613 – maio de 2021. À ocasião da incorporação do mepolizumabe, o benralizumabe, outro anticorpo monoclonal anti-IL5, também foi avaliado para esta mesma indicação (para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA), tendo recomendação final de não incorporação no SUS, conforme o referido Relatório de Recomendação n° 613.

O uso do mepolizumabe está restrito a pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

Mepolizumabe:

- a) Idade maior que 18 anos;
- b) pelo menos, uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral; e
- c) eosinófilos no sangue periférico acima de 300 células/mL; e
- d) asma grave com fenótipo T2 alto eosinofílica.

Em adultos, a dose preconizada é de 100 mg administradas por injeção SC, uma vez a cada 4 semanas.

Para a avaliação da resposta ao tratamento com omalizumabe e mepolizumabe, deve-se considerar, asma controlada ou melhora escore do ACT ≥ 3 pontos e do ACQ $\leq 0,5$ ou diminuição do número de exacerbações ou redução da dose de corticoide oral diário em, pelo menos, 50% (asmáticos graves corticodependentes).

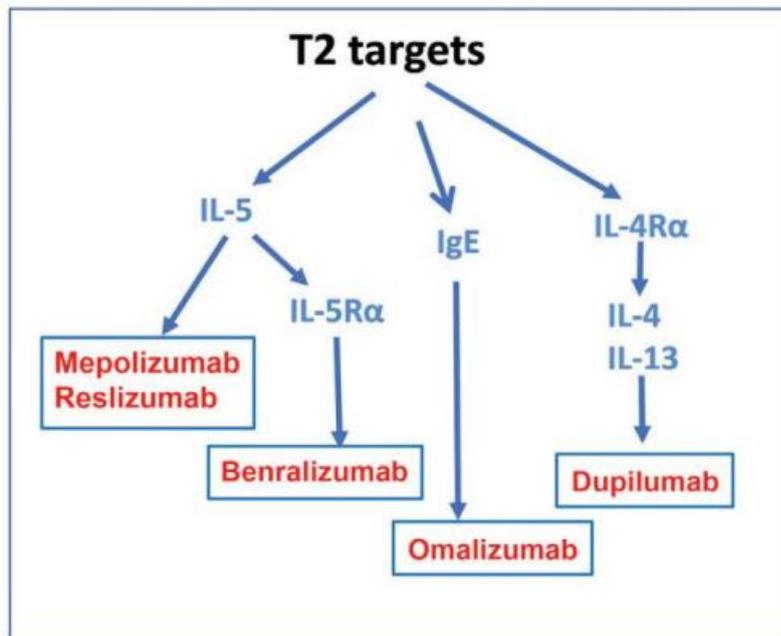


Figura 4: Anticorpos terapêuticos direcionados às citocinas do tipo 2, IL-4, IL-5 e IL-13, e anti-IgE. IgE: Imunoglobulina E; IL: Interleucina; IL4R α : receptor α da interleucina 4; IL5R α : receptor α da interleucina 5; T2: Inflamação tipo 2.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

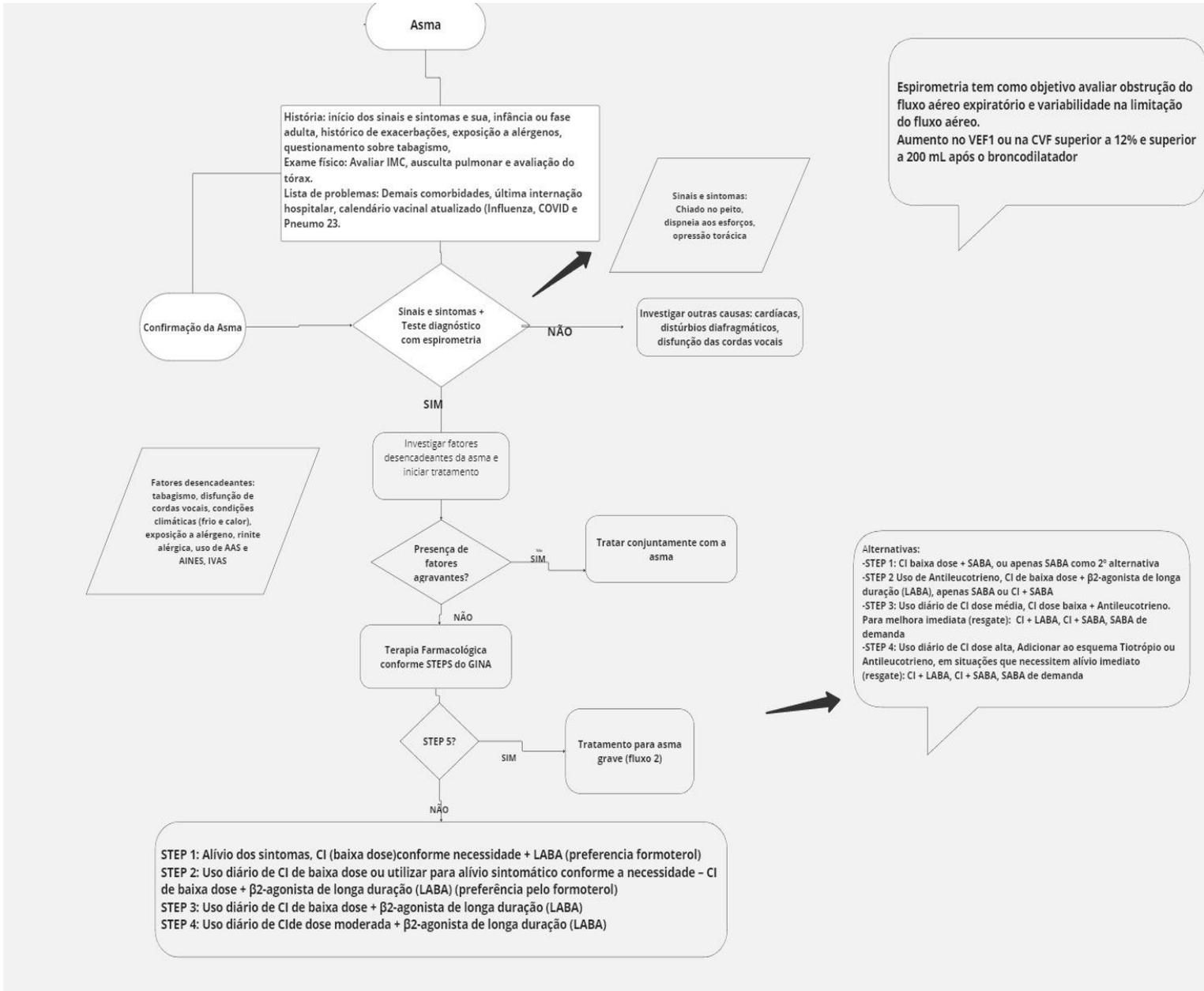
O protocolo assistencial para o atendimento ambulatorial para o paciente adulto com asma, traz orientações práticas e teóricas de como proceder, além de estimular a reflexão sobre o tema. O atendimento ambulatorial do paciente com asma, deve ser individualizado e compreender suas dificuldades e necessidades para um melhor controle dos sintomas, melhor adequação ao dispositivo inalatório e evitar possíveis exacerbações e internações hospitalares.

REFERÊNCIAS

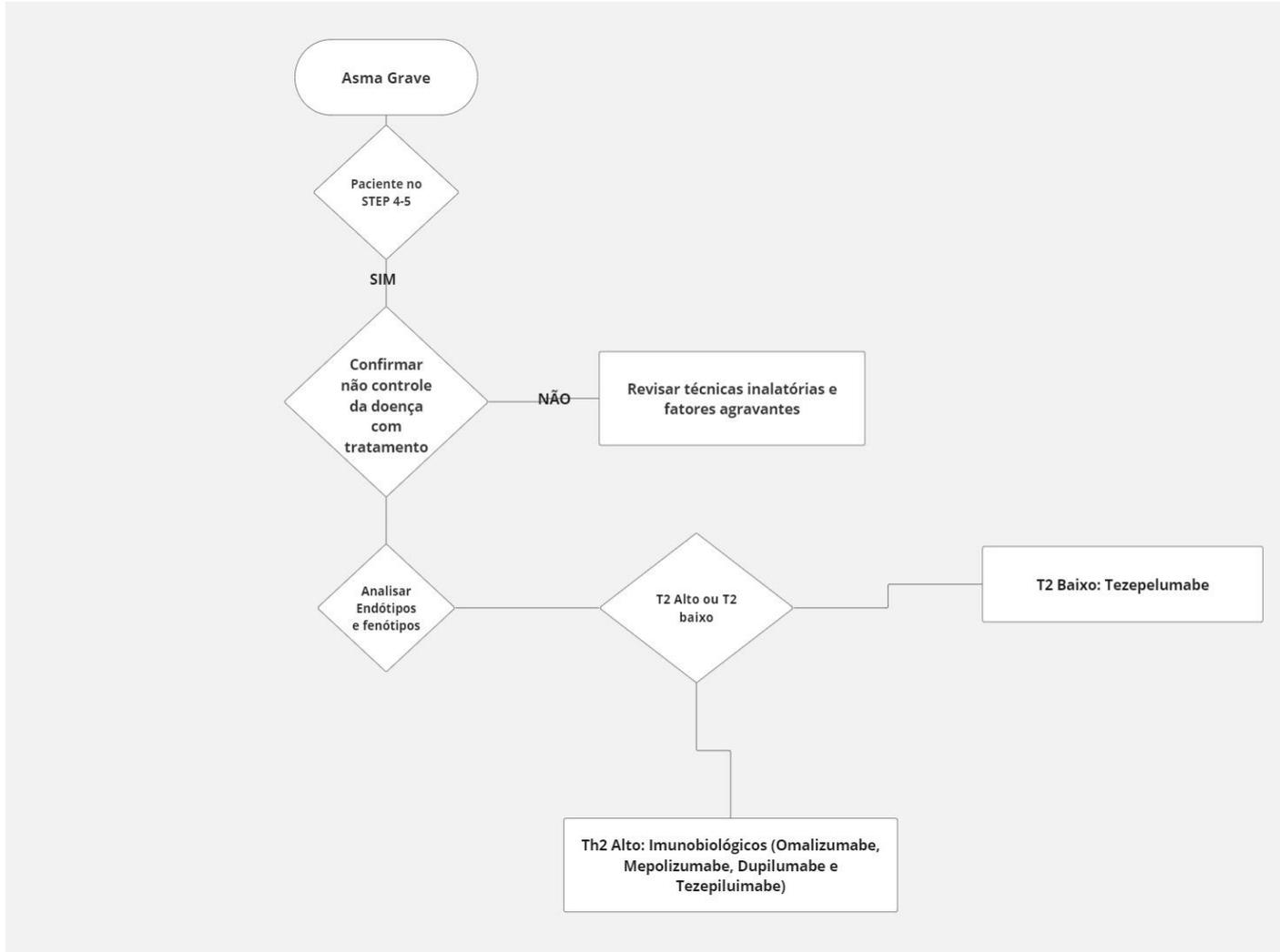
1. WARNER, J. O et al. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clinical and experimental allergy*, [s. l.], v. 28, 24 ago. 2008.
2. DEL GIACCO, S et al. Allergy in severe asthma. *European journal of allergy*, [s. l.], 19 out. 2016.
3. MCGREGOR, Mary Clare et al. Role of Biologics in Asthma. *CONCISE CLINICAL REVIEW*, [s. l.], 6 dez. 2018.
4. CAMPOS, Hisbello S. Asma grave. *Jornal brasileiro de Medicina*, [s. l.], v. 103, ed. 2, 10 out. 2015.
5. PIJNENBURG, Mariëlle W et al. Monitoring asthma in children. *European respiratory journal*, [s. l.], ed. 45, p. 906-925, 1 jun. 2015.
6. MCCracken, Jennifer L et al. Diagnosis and Management of Asthma in Adults. *JAMA*, [s. l.], 18 jul. 2017.
7. NETO, Fernando Antônio Ramos Schramm et al. Asma e seus aspectos fisiopatológicos: revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, [s. l.], v. 11, n. 14, 24 out. 2022.
8. PRICE, David et al. Asthma referrals: a key component of asthma management that needs to be addressed. *Journal of asthma and allergy*, [s. l.], v. 10, 25 jul. 2017.
9. MACHADO, Adelmir Souza. Asma: um breve histórico de uma doença negligenciada no Brasil. *Revista de ciências médicas e biológicas*, [s. l.], v. 15, ed. 2, 1 nov. 2016.
10. CAMPOS, Hisbello S. Asma e DPOC: duas faces de um mesmo dado?. *Arquivos de asma, alergia e imunologia*, [s. l.], v. 7, n. 3, 9 jul. 2018.
11. VARRICCHI, Gilda. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *European journal of allergy and clinical immunology*, [s. l.], v. 77, p. 3538–3552., 22 abr. 2022.
12. WU, Tianshi David et al. Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am*, [s. l.], n. 3, ed. 103, p. 435–452, 1 maio 2019.
13. Global Initiative for Asthma. *Estratégia Global para Gestão e Prevenção da Asma*, 2023.
14. AEGERTER, Helena et al. The Pathology of Asthma: What Is Obstructing Our View?. *Annual reviews*, [s. l.], v. 18, p. 387-409., 21 out. 2022.
15. CHUNG, Kian Fan et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chinese medical journal*, [s. l.], 28 maio 2022.
16. PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. *Sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia*, [s. l.], 7 dez. 2019.
17. BÜLOW, Anna von et al. Severe asthma trajectories in adults: findings from the NORDSTAR cohort. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*, [s. l.], 3 jul. 2023.
18. BOUSQUET, J et al. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis. *European journal of allergy and clinical immunology*, [s. l.], 12 fev. 2023.
19. THOMAS, Dennis et al. Asthma remission: what is it and how can it be achieved?. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*, [s. l.], 17 mar. 2022.
20. SANTOS, Sofia Esteves dos. Asma grave: quando a asma é de difícil controlo. *Atlas da saúde*, [s. l.], 3 maio 2022.

21. WENZEL, Sally. Severe Asthma in Adults. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], 6 abr. 2005.
22. OKANE, SERGIO YOSHIMASA *et al.* Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. **MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE**, [s. l.], 24 ago. 2021.
23. PINTO, Regina Maria de Carvalho *et al.* Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2021. Sociedade brasileira de pneumologia e **tisiologia**, [s. l.], 5 ago. 2021.
- 24.

APÊNDICE A – DIAGRAMA FLUXO DO ATENDIMENTO AMBULATORIAL DO PACIENTE ADULTO COM ASMA



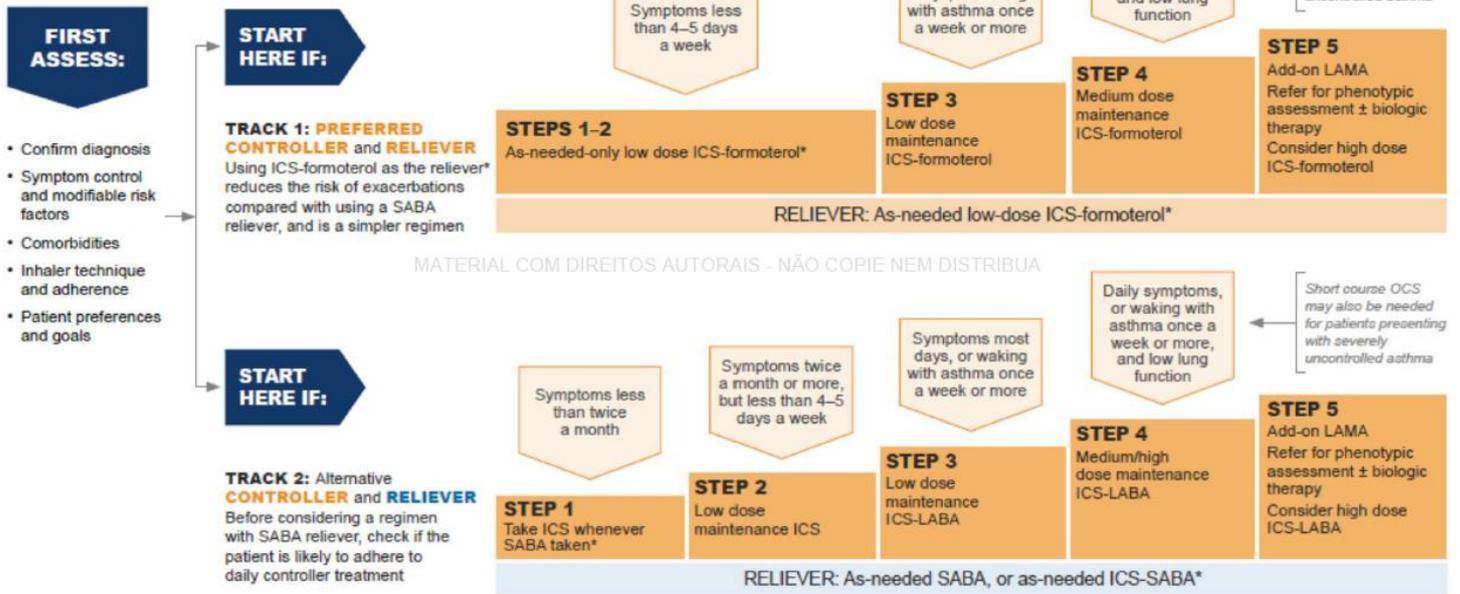
**APÊNDICE B – DIAGRAMA DE FLUXO DO ATENDIMENTO
AMBULATORIAL DO PACIENTE ADULTO COM ASMA GRAVE**



ANEXO A – TABELA STEPS TRATAMENTO GINA 2023

GINA 2023 – STARTING TREATMENT in adults and adolescents with a diagnosis of asthma

Track 1 using ICS-formoterol reliever is preferred because it reduces the risk of severe exacerbations, compared with using SABA reliever, and it is simpler for patients as it uses the same medication for reliever and maintenance treatment.



*Anti-inflammatory relievers (AIR)