

Asma grave em pacientes adultos e pediátricos

Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica (SMPCT) - 2019

Asma grave em pacientes adultos

Guilherme Freire Garcia¹
Evandro Monteiro de Sá Magalhães²
Flávio Mendonça Andrade da Silva³
Gediel Cordeiro Junior⁴
Márcio Freitas Guimarães⁵
Marina Andrade Lima^{6,7}
Bruno Horta Andrade^{4,8}

Asma grave em pacientes pediátricos e adolescentes

Cássio da Cunha Ibiapina⁹
Cláudia Ribeiro de Andrade⁹
Cristina Gonçalves Alvim⁹
Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar⁹
Monica Versiani Nunes de Pinheiro Queiroz⁹

Apoio

Associação Médica de Minas Gerais

¹ Santa Casa de Belo Horizonte e FHEMIG

² Universidade Federal de Alfenas MG

³ Santa Casa de Belo Horizonte

⁴ Hospital Júlia Kubitschek –FHEMIG

⁵ PAM Campos Sales, Prefeitura de Belo Horizonte

⁶ Hospital Dia do Pulmao:Departamento de Pesquisas Clínicas, Blumenau-SC ,

⁷ Comissão de Asma da SBPT

⁸ Hospital das Clínicas da UFMG

⁹ Grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Clínicas da UFMG,

Asma grave em pacientes adultos

Guilherme Freire Garcia¹; Evandro Monteiro de Sá Magalhães²; Flávio Mendonça Andrade da Silva³; Gediel Cordeiro Junior⁴; Márcio Freitas Guimarães⁵; Marina Andrade Lima^{6,7}; Bruno Horta Andrade^{4,8}.

¹ Santa Casa de Belo Horizonte e FHEMIG

² Universidade Federal de Alfenas MG

³ Santa Casa de Belo Horizonte

⁴ Hospital Júlia Kubitschek –FHEMIG

⁵ PAM Campos Sales, Prefeitura de Belo Horizonte

⁶ Hospital Dia do Pulmao:Departamento de Pesquisas Clínicas, Blumenau-SC ,

⁷ Comissão de Asma da SBPT

⁸ Hospital das Clínicas da UFMG

INTRODUÇÃO / RACIONAL

Este documento é uma revisão do protocolo de asma grave da SMPCT de 2015, que se fez necessária devido à atualização de avanços em pesquisas, principalmente em fenotipagem/genotipagem e terapêutica da asma grave, além de asma grave na pediatria.

A maioria das publicações relata que 5% a 10% dos asmáticos podem apresentar asma grave. Porém, levantamento na Holanda encontrou uma prevalência menor, de 3,6% ou 10,4/10000 habitantes, que parece ser mais próximo da realidade.^{1,2}

Este protocolo tem como população alvo os pacientes com asma grave, adultos e pediátricos, conforme definições de asma grave da “*International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*” de 2014 e GINA 2018.^{1,3}

Seus potenciais utilizadores são especialistas em doenças respiratórias que lidam com asma grave, e que devem ser os

responsáveis pela aplicação do protocolo, e também clínicos gerais, pediatras, médicos de cuidados primários, enfermeiros, fisioterapeutas e outros profissionais da saúde.

É aconselhável consulta com um especialista em asma nos seguintes casos: asma de difícil diagnóstico, suspeita de asma ocupacional, asma persistente não controlada com exacerbações frequentes, asma com risco de morte, eventos adversos significativos ou suspeita de subtipos de asma grave.⁴

Este documento não tem a intenção de instituir um tratamento padronizado, mas estabelecer bases racionais para decisões em pacientes com asma grave, pois as recomendações não conseguem abranger toda a complexidade do julgamento clínico em casos individuais.

Os autores recomendam sua revisão e atualização no período máximo de 3 anos, ou, se necessário, em tempo menor.

SIGLAS

ACQ- Asthma Control Questionaire	EOS- eosinófilo
ACT- Asthma Control Test	ERS- European Respiratory Society
ADC- Asma de Difícil Controle	FENO- Fração Exalada de Óxido Nítrico
AINH- Anti-Inflamatórios Não Hormonais	FP- Propionato de Fluticasona
Anti-IgE- Anticorpo Anti-Imunoglobulina E	GINA- Global Initiative for Asthma
Anti- IL5- Anticorpo Anti-Interleucina 5	LABA- Beta Agonista de Ação Longa
Anti- IL5R- Anticorpo AntiReceptor de Interleucina 5	LAMA- Antagonista Muscarínico de Ação Longa NAEPP- National Asthma Education and Prevention Program
ATS- American Thoracic Society	PFP- Prova de Função Pulmonar
BUD- Budesonida	SABA- Beta agonista de Ação Curta
BDP- Dipropionato de Beclometasona	SBPT- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
CI- Corticoide Inalatório	T2- Resposta imunitária com expressão de IL4, IL5 e IL13, inata ou adquirida.
CO- Corticoide Oral	
CS- Corticoide Sistêmico	

DEFINIÇÃO DE ASMA GRAVE

1- DEFINIÇÕES^{1,3}

ASMA GRAVE
<ul style="list-style-type: none"> Utilização de tratamento sugerido pelo GINA⁴ passos 4-5 (altas doses de corticoide inalatório (CI) e beta agonistas de ação longa (LABA) ou antileucotrienos/teofilina) durante os últimos 12 meses (ver Quadro I) ou/ Uso de corticoides sistêmicos (CS) por 50% dos dias nos últimos 12 meses para prevenir descontrole da asma, ou/ asma que permanece não controlada apesar do uso de CS.

PREENCHIDAS AS CONDIÇÕES ACIMA, A ASMA GRAVE É DEFINIDA POR PELO MENOS UM CRITÉRIO DE NÃO CONTROLE, A SEGUIR:

Asma não controlada- (ver Quadros I, II e III)

- Controle inadequado dos sintomas; ACQ > que 1,5, ACT < 20 (ou asma não bem controlada pelo critérios das diretrizes do GINA (Quadro I/NAEPP)
- Exacerbações graves frequentes: uso de corticoides sistêmicos por pelo menos três dias em duas ou mais ocasiões no ano anterior
- Exacerbações muito graves no ano anterior: pelo menos uma hospitalização, internação em UTI ou ventilação mecânica por asma.
- Limitação ao fluxo aéreo: manutenção do VEF1 < do que 80% do predito após broncodilatação apropriada (com VEF1/CVF reduzidos, abaixo do limite inferior da normalidade)

Em caso de asma controlada com altas doses de medicação

- Piora do controle durante tentativa de diminuição de altas doses de CI ou CS (ou biológicos adicionais)

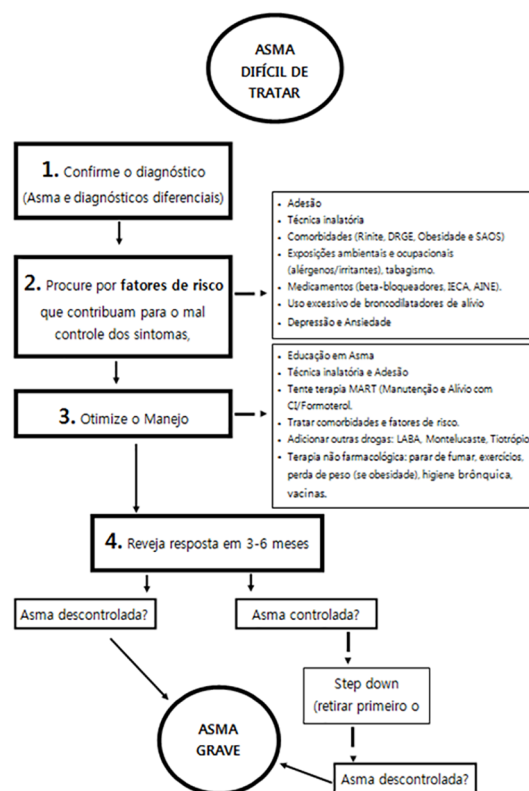
ATENÇÃO

Tratamento inadequado devido ao acesso dificultado à medicação, à não adesão ao tratamento, o uso incorreto de dispositivos inalatórios, a ausência de controle ambiental ou presença de comorbidades são as condições mais comuns para a persistência dos sintomas de asma. Alertamos que este protocolo não se aplica a estes pacientes e, antes de classificar um paciente como asma grave, deve-se verificar exaustivamente a técnica inalatória, adesão à medicação, comorbidades como refluxo gastroesofágico, rinossinusite, obesidade, tabagismo, síndrome de apneia do sono, além da exposição persistente a sensibilizantes domiciliares ou profissionais.^{1,3,4}

QUADRO I4

Gina – 2018	Etapa 4	Etapa 5
Escolha de medicação controladora de preferência	CI + LABA Doses médias a altas	Etapa 4 + medicações adicionais Tiotrópio Anti IgE (omalizumabe) Anti IL5 (mepolizumabe, benralizumabe, reslizumabe)
Outras opções de controladores	Adicionar tiotrópio Inibidor de leucotrieno e/ou teofilina	Adicionar baixas doses de corticoide oral
Medicação de alívio	SABA quando necessário ou Formoterol/ICS em baixas doses quando necessário	

FLUXOGRAMA NO MANEJO DA ASMA GRAVE



Considerar Inflamação tipo 2 (3)

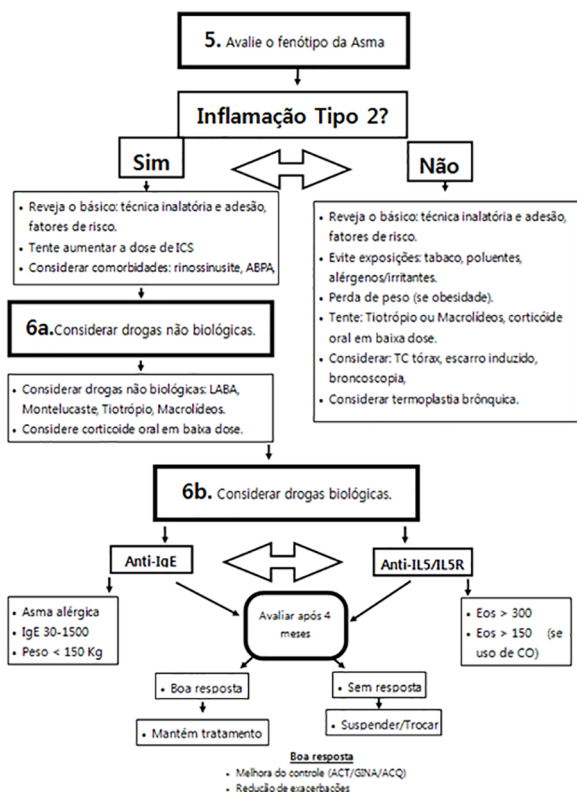
-eosinófilos no sangue > 150 e/ou

-FeNO > 20 ppb e/ou

-eosinófilos no escarro >25 e/ou

-asma alérgica

Obs: pacientes utilizando altas doses de CI



Os níveis de IgE e eosinófilos periféricos considerados neste fluxograma são os especificados nas tabelas de indicação de cada produto (ver tabelas de tratamento).

Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta superposição de fenótipos TH2 alto, alérgico e eosinofílico (tem indicação de anti-IgE ou Anti-IL5*). Recomenda-se considerar: custo do tratamento, que pode variar com a dose e intervalo de aplicação da droga; aplicação subcutânea (benralizumabe, mepolizumabe, omalizumabe) ou intravenosa (reslizumabe); preditores de resposta, segurança e efetividade em estudos de longo prazo; preferência do paciente.

*No momento não existem estudos diretos compativos entre drogas anti-IgE e anti-IL5, ou entre os anti-IL5

Se houver falha com uma classe de biológicos, a outra classe pode ser utilizada como tentativa terapêutica.

DIAGNÓSTICO DE ASMA¹

- A história clínica: dispneia, tosse, sibilos, opressão torácica e despertares noturnos.
- A confirmação de limitação reversível ao fluxo aéreo deve ser feita por espirometria, com curvas ins e expiratórias, antes e após uso de broncodilatador.
- Volumes pulmonares, difusão de monóxido de carbono e teste de exercício e broncoprovocação podem ser realizados após avaliação caso a caso, se houver inconsistência entre história, quadro clínico e espirometria, levantando a suspeita de um diagnóstico alternativo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ASMA GRAVE¹

Existem várias entidades frequentemente confundidas com asma em adultos, que podem demandar propedêutica específica:

- Disfunção de cordas vocais
- DPOC
- Hiperventilação com ataques de pânico
- Bronquiolite obliterante
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Reação a drogas (ex: inibidores de ECA, AAS, AINH, betabloqueadores)
- Bronquiectasias/Fibrose cística
- Pneumonia de hipersensibilidade
- Síndromes hipereosinofílicas
- Embolia pulmonar
- Traqueobronquite herpética
- Lesão endobrônquica ou corpo estranho
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Traqueobroncomalácia adquirida
- Síndrome de Churg-Strauss

OTIMIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA¹

Diferenciar asma grave de quadros mais leves tratados inadequadamente, com otimização do tratamento

1. Controle da exposição ambiental e profissional;
2. Adesão ao tratamento;
3. Uso correto da medicação inalatória;
4. Terapia de dose alta de CI em altas doses + LABA/+antileucotrienos/teofilina- verificar prescrição correta, adesão e persistência dos sintomas apesar do uso correto destas medicações;
5. Verificar controle da asma por questionários ACQ, ACT, ou critérios do GINA/NAEPP.^{1,4,5}

Quadro II. Nível de Controle Sintomático- GINA 2018⁴.

	Sim	Não			
Nas últimas 4 semanas o paciente teve:					
Qualquer despertar noturno por asma?			Nenhum destes	1 – 2 destes	3 – 4 destes
Medicação de alívio mais do que 2 x por semana					
Qualquer limitação de atividade devido à asma?					

Quadro III. Teste de controle da asma- ACT6 (validado para o Brasil).

Nas últimas quatro semanas:
1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?
1. Todo o tempo
2. Maioria das vezes
3. Algumas vezes
4. Poucas vezes
5. Nenhuma vez
2. Como está o controle da sua asma?
1. Totalmente descontrolada
2. Pobremente controlada

Continua...

Continuação...

3. Um pouco controlada
4. Bem controlada
5. Completamente controlada
3. Quantas vezes você teve falta de ar?
1. Mais que uma vez ao dia
2. Uma vez ao dia
3. Três a seis vezes por semana
4. Uma ou duas vezes por semana
5. De jeito nenhum
4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?
1. Quatro ou mais noites por semana
2. Duas ou três noites por semana
3. Uma vez por semana
4. Uma ou duas vezes
5. De jeito nenhum
5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?
1. Três ou mais vezes por dia
2. Uma ou duas vezes por dia
3. Poucas vezes por semana
4. Uma vez por semana ou menos
5. De jeito nenhum

O escore do questionário é calculado a partir da soma dos valores de cada questão, de 1 a 5 pontos⁴

20-25 = asma bem controlada

16-19 = asma parcialmente controlada

5-15 = asma não controlada

Variação de 3 pontos considerada clinicamente significativa

6. Tratamento de comorbidades e fatores relacionados, discriminados abaixo:^{1,7}

- Rinossinusite e polipose nasal (75-80%)
- Doença do refluxo gastroesofágico sintomática (60-80%)
- Ansiedade, depressão (25-49%)
- Disfunção das cordas vocais
- Obesidade
- Tabagismo
- Síndrome da apneia obstrutiva do sono
- Síndrome de hiperventilação alveolar crônica
- Influência hormonal: período pré-menstrual, menarca, menopausa, distúrbios da tireoide
- Drogas: aspirina, anti-inflamatórios não hormonais, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina

OBS:

Após avaliação sistematizada por serviço especializado, 30 a 50% dos pacientes encaminhados para avaliação apresentam asma grave.¹

SELEÇÃO DE PACIENTES BASEADA EM FENÓTIPOS E ENDÓTIPOS

	Definições ^{8,9}
Fenótipo	Propriedades observáveis em um organismo que são produzidos por interações do genótipo e ambiente, e são clinicamente relevantes.
Endótipo	Uma via biológica específica identificada que explica propriedades observáveis de um fenótipo
Biomarcadores	Tipo 0=relata história natural da doença Tipo 1=reflete atividade da droga ou responsividade (importante para uso de biológicos) Tipo 2=substituto para definir um processo patológico em potencial

A tentativa de fenotipagem na asma se iniciou com os conceitos de asma extrínica e intrínica, evoluindo para a fenotipagem baseada em fatores causais e características clínicas. Atualmente, grandes estudos sistematizados de fenotipagem em asma grave têm identificado grupos de pacientes com asma grave com características similares.⁹⁻¹¹

Estudos fenotípicos podem ou não estar associados aos mecanismos biológicos (endótipos) que podem guiar a terapia personalizada.

O objetivo a alcançar com o desenvolvimento das pesquisas é derivar fenótipos clínicos que claramente traduzam endótipos biológicos, sem exames excessivos e visando melhor precisão terapêutica.^{12,13}

NESTE PROTOCOLO ADOTAMOS A CLASSIFICAÇÃO DE FENÓTIPOS CLÍNICOS E ENDÓTIPOS QUE PODEM NOS GUIAR POR BIOMARCADRES SIMPLES E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS A POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS NA ASMA GRAVE.

Tendo como base os mecanismos moleculares que apoiam vias patológicas distintas na asma grave e possibilidades de intervenção terapêutica, adotamos os conceitos:

-Asma grave com endótipo T2 alto, que significa asma com vias inflamatórias dependentes das interleucinas IL4, IL5 e IL13, com mecanismo de produção pela via alérgica dos linfócitos TH2 ou pela imunidade inata através de ILC2, IL33 e resultando na produção de ige e/ou inflamação eosinofílica.

-Asma com endótipo T2 baixo, que significa asma com vias inflamatórias dependentes da imunidade inata, através da IL17, TNF alfa, resultando em inflamação não eosinofílica e não alérgica (inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica.

Estes dois endótipos podem ser identificados pelos biomarcadores: dosagem de eosinófilos periféricos e no escarro, IGe sérica e asma alérgica, citometria do escarro induzido, e também por dosagem de feno e periostina. O fenótipo T2 baixo é identificado como todo aquele que não é T2 alto. Recomendam-se dosagens repetidas de eosinófilos periféricos e/ou feno na ausência do uso de co.³

Biomarcadores ^{11,13}	Observações
Contagem de eosinófilos no escarro induzido (em centros onde a tecnologia é disponível)	Fenótipo eosinofílico: eos > 2-3% neut < 40-60% Fenótipo neutrofílico: eos < 2-3% neut > 40-60% Fenótipo misto: eos > 2-3% neut > 40-60% Fenótipo paucigranulocítico: eos < 2-3% neut < 40-60%
Dosagem sérica de IgE e Pesquisa de asma alérgica	O valor da Ige sérica para decisão terapêutica não tem relação com os limites da normalidade habituais, não tem valor para seguimento nem tem valor prognóstico Indicação de omalizumabe com IgE entre 30 a 1500 UI/ml. De preferência para avaliar mais do que uma medida.
Dosagem periférica de eosinófilos (dosar antes de iniciar CO ou após a menor dose de CO possível)	O número de eosinófilos para decisão terapêutica não tem relação com os limites da normalidade habituais. >150 cell/ mm ³ – utilizado em estudos com mepolizumabe e benralizumabe > 300 cell/ mm ³ – utilizado em estudos com mepolizumabe e benralizumabe >400 cell/ mm ³ – utilizado nos estudos com reslizumabe
FENO e periostina (não utilizar de rotina)	Pouco disponíveis fora dos centros de referência ou de pesquisa.

Terapias potenciais guiadas por endótipos e fenótipos na asma grave^{3,4,14}

Fenótipo/endótipo	Associações
Asma grave com T2 alto	Resposta da imunidade TH2 ou imunidade inata com produção de IL4, IL5 e IL13, com estimulação de eosinófilos, mastócitos e basófilos, ativação de células B e produção de IgE. Pacientes mais responsivos a corticoides, anti IgE, anti IL5 e anti IL 4 e 13.
Asma grave com T2 baixo	Predominância de inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica. Células da imunidade inata são mais presentes neste grupo e produzem IFN-gama, IL-17 e IL-22. Bloqueio de TNF alfa e IL 23 são alvos de pesquisa. São provavelmente menos responsivos a corticoides.
Asma e obesidade	Asma mais comum em pacientes obesos, pode haver vários mecanismos inflamatórios subjacentes (T2 alto ou T2 baixo). Diminuição do peso tem o maior impacto para controle dos sintomas, função pulmonar, menor uso de medicação. Bons resultados notados com cirurgia bariátrica.
Asma grave alérgica	Sintomas geralmente se iniciam na infância, história familiar de atopia, diagnóstico de atopia pode ser feito por prick test ou dosagem de IgE específica. A exposição do alérgeno e desencadeamento de sintomas devem ser confirmados com história clínica. Pode responder bem a corticoide inalatório e terapia anti-IgE.
Doença respiratória exacerbada por aspirina	Pode ocorrer em 15% dos pacientes com asma grave e responder a inibidores de leucotrieno (p. ex: montelucaste).
Asma com obstrução fixa de vias aéreas	Remodelamento de vias aéreas com aumento da espessura da parede. Termoplastia brônquica pode ser uma alternativa terapêutica.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS EM ASMA GRAVE

(considerar que paciente já está em tratamento nos passos 4 ou 5 do GINA- Quadro I)

TERAPIAS ESTABELECIDAS

CORTICOIDES

Corticoides inalatórios na asma grave-estratégias utilizadas^{1,4}

	Beclometasona dipropionato solução > 1000 mcg
	Budesonida > 1600 mcg
Doses altas recomendadas*	Propionato de Fluticasona > 1000 mcg
	Mometasona > 800 mcg
	Ciclesonida > 320 mcg
	Furoato de fluticasona > 200 mcg
Corticoide de partículas extra-finas (ciclesonida ou beclometasona)*	Sem fenótipos definidos para sua utilização. Literatura aponta possíveis benefícios na asma grave

*15-18

Obs: As doses altas são arbitrárias, podendo levar a eventos adversos em uso prolongado

1- Doses altas de corticoides inalatórios estão recomendadas somente em tentativa terapêutica por 3 a 6 meses quando o controle da asma não pode ser alcançado por LABA/doses médias de CI associado a um terceiro controlador (teofilina ou montelucaste).

2- Usar espaçador de grande volume, de preferência.

3- Eventos adversos de CI em altas doses: rouquidão, faringite, candidíase e tosse, adelgaçamento cutâneo, equimoses e raramente supressão adrenal. Sugere-se acompanhamento do peso, glicemia, níveis pressóricos, glaucoma e densidade óssea, além da curva de crescimento em crianças.

Em até 30% dos pacientes com asma grave, os corticoides orais são necessários, para manter um controle mínimo da asma, em doses baixas ($\leq 7,5$ mg de prednisona ou equivalente). Estão relacionados a graves eventos adversos, como fraturas, catarata, supressão da adrenal, ganho de peso, hipertensão arterial e hiperglicemia, que devem ser monitorados durante uso prolongado.^{1,4}

BETA 2 AGONISTAS DE AÇÃO PROLONGADA

Devem sempre ser utilizados em combinação com corticoides inalatórios, após etapa 3 do GINA

LABA	DOSES	Associações aprovadas com CI4
	Dose de manutenção – 24 mcg por dia	Budesonida
Formoterol	Dose máxima em resgate- 72 mcg por dia	Beclometasona em partículas ultrafinas Propionato de fluticasona Mometasona
Salmeterol	50 mcg por dia	Propionato de fluticasona
Vilanterol	25 mcg por dia	Furoato de fluticasona

ANTILEUCOTRIENO E TEOFILINA

Montelucaste e teofilina de liberação prolongada em baixas doses são opções controladoras da asma, porém menos eficazes que LABA e CI.⁴

ANTIMUSCARÍNICO DE LONGA AÇÃO (TIOTRÓPIO)

A adição de tiotrópio a pacientes em uso de altas doses de LABA e CI mostrou aumento do VEF1, diminuição da medicação de resgate e discreta diminuição das exacerbações (1 e 10). Sua recomendação é baseada em estudos comprovando sua eficácia em asma grave, apesar de controvérsias.¹⁹⁻²¹

Tiotrópio na asma grave	Evidência A4,19,20
Indicações	Terapia adicional acima de 6 anos de idade, nos passos 4 e 5 do GINA. Pode ter efeito similar em endótipos T2 alto ou T2 baixo
Doses	5 mcg por dia
Monitoramento	Questionário de sintomas do GINA, ACT, histórico de exacerbações
Aplicação	Inalação por dispositivo Respimat Diminuição significativa de exacerbações
Magnitude do efeito	RR=0,70 (0,53-0,94) NNT=17 Melhora da função pulmonar – VEF1 - 0,15 L (0,11 a 0,18).

MACROLÍDEOS NA ASMA

Macrolídeos na asma grave	Evidência B1,4,14,22
Indicações	Terapia com azitromicina foi proposta para tratamento de asma moderada a grave, porém a evidência ainda é insuficiente para pacientes com critério de asma grave.
Doses	Considerar como teste terapêutico em asma grave T2 baixo. Azitromicina 500 mg 3 vezes por semana
Monitoramento	Intervalo QT, exame de acuidade auditiva, sintomas do trato gastrointestinal, risco de resistência microbiana, especialmente em pacientes com bronquiectasias.
Aplicação	Via oral
Magnitude do efeito	Diminuição da frequência de exacerbações IRR=0,59 (CI 0,47-0,74); P<0,0001, tanto em asma eosinofílica como asma não eosinofílica.

ANTICORPO MONOCLONAL ANTI- IGE (OMALIZUMABE):

Em asmáticos alérgicos graves, deve ser considerado um teste terapêutico com omalizumabe, em pacientes com dosagem de IgE sérica de 30 a 1500 UI/ml.^{1,4} A avaliação do resultado deve levar em conta o controle da asma, diminuição das exacerbações e hospitalizações por asma, utilização de serviços de urgência e qualidade de vida. Após 4 meses de uso, o paciente deve ser reavaliado, devendo ser mantido apenas nos que obtiveram resposta favorável.²³ Outros efeitos descritos foram a diminuição da utilização de corticoides inalatórios e corticoide oral.²³⁻²⁵

O uso de omalizumabe durante a gravidez ou amamentação deve ser recomendado apenas se claramente necessário (categoria B).²⁶

Melhores respondedores (OR: 2,25) são aqueles com pelo menos uma das seguintes características: uso de budesonida > 800 mcg/dia, frequentes visitas a pronto-socorro, função pulmonar ruim (VEF1 < 65%), e hospitalizações no ano anterior.^{27,28} A eosinofilia não foi preditiva de resposta em estudo retrospectivo (redução na taxa de exacerbações), porém a eosinofilia > 300 cell/mm³ e asma mais severa foram preditores de resposta em análise agrupada de dois estudos pivotais.^{28,29}

O tempo ideal de tratamento com omalizumabe é desconhecido. Alguns estudos pequenos mostraram que alguns pacientes mantiveram os benefícios alcançados com o uso de omalizumabe por seis anos, e permaneceram estáveis após três anos de suspensão da droga.³⁰ Estudo recente, que avaliou a retirada de omalizumabe em pacientes que estavam em uso contínuo do mesmo por pelo menos 5 anos, e seguiu estes pacientes ao longo de um ano após a retirada, mostrou que estes pacientes tiveram pior controle da asma e um número maior de exacerbações, o que representa uma diferença relativa de 40,1%.³¹

ANTICORPOS ANTI-INTERLEUCINA 5 (MEPOLIZUMABE E RESLIZUMABE) E ANTIRRECEPTOR DE INTERLEUCINA 5 (BENRALIZUMABE)

A terapia anti-IL5 está sendo incorporada em protocolos internacionais, havendo diminuição pela metade das exacerbações por asma. Estas drogas tiveram perfil de segurança satisfatório em estudos clínicos.

O mepolizumabe é um anticorpo recombinante humanizado, que se liga à IL5 evitando sua ligação ao receptor dos eosinófilos, inibindo a proliferação, maturação. Seu efeito parece ser independente do estado de atopia do indivíduo.

O benralizumabe é um anticorpo recombinante IgG que se liga com alta afinidade ao receptor IL5, inibindo a proliferação e ativação de eosinófilos, induzindo apoptose e depleção dos eosinófilos por mecanismo citotóxico.

O reslizumabe, anticorpo anti-IL5, foi recentemente aprovado no Brasil, porém ainda não está disponível para uso.

Mepolizumabe na asma grave	Evidência A4,32-37
Indicações	Pacientes maiores que 18 anos com asma eosinofílica grave não controlada, uso de altas doses de corticoides inalatórios (> 1000mcg/dia de fluticasona propionato) por pelo menos 12 meses, 2 ou mais exacerbações no último ano requerendo corticoide sistêmico, eosinófilos > 150 cel/mm ³ em exame atual ou >300 cel/mm ³ no último ano.
Doses	100 mg subcutâneo de 4 em 4 semanas
Monitoramento	Monitorar e tratar helmintíases quando diagnosticadas
Aplicação	Ambiente ambulatorial ou hospitalar supervisionado
Magnitude do efeito	Exacerbações requerendo corticoides sistêmicos – RR 0,45 (0,36-0,55) ou diminuição de 0,81 exacerbações por ano. Exacerbações requerendo ida à urgência e/ou internação hospitalar RR=0,36 (0,20-0, 66) ou diminuição de 0,10 por ano Mínima diferença em questionários de qualidade de vida Discreta melhora na função pulmonar Em pacientes em uso de corticoide oral, houve redução da dose em 50% e OR=2,39 (1,25-4,56) em relação ao placebo. Como desfechos secundários houve redução de 32% na média de exacerbações anuais, e melhora no escore de sintomas ACQ em comparação com placebo. ³⁴ Em estudo de extensão aberto, houve manutenção da segurança e eficácia por até 4 anos e meio de observação. ³⁵

Continua...

Continuação...	
Descontinuação	Descontinuar a droga na ausência de resposta de 4 a 12 meses. Avaliação deve levar em conta a redução de exacerbações a longo prazo e diminuição de corticoide oral. ^{3,38-40}
Eventos adversos	Reações muito comuns (>1/10): cefaleia. Reações comuns (>1/100) faringite, infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário, congestão nasal, dor abdominal superior, eczema, dorsalgia, pirexia, reações no local da injeção Reações de anafilaxia < 1/1000 Risco B na gravidez
<hr/>	
Benralizumabe na asma grave	Evidência A4,32,39,41-43
<hr/>	
Indicações	Pacientes maiores que 18 anos com asma eosinofílica grave, com contagem de eosinófilos > 300 cel/mm ³ com duas ou mais exacerbações graves. Em uso crônico de CO, eosinófilos >150 cel/mm ³ e uma ou mais exacerbação grave.
Doses	30 mg administrados por injeção subcutânea a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, e depois a cada 8 semanas.
Monitoramento (sugestões)	Monitorar e tratar helmintíases quando diagnosticadas
Aplicação	Ambiente ambulatorial ou hospitalar supervisionado Exacerbações requerendo corticoides sistêmicos – 0,62 (0,55 a 0,70) ou diminuição de 0,37 exacerbações por ano. Exacerbações requerendo ida à urgência e/ou internação hospitalar RR=0,68 (0,47 a 0,98) ou diminuição de 0,04 por ano.
Magnitude do efeito	Mínima diferença em questionários de qualidade de vida discreta melhora na função pulmonar Redução da dose média de CO em 75% no grupo com benralizumabe comparado a 25% de redução no grupo placebo, OR=4,09 (2,22 a 7,57). Como desfechos secundários houve redução de exacerbações em 70%, e hospitalizações ou idas a emergência em 93%, em relação ao grupo placebo.

Continua...

Continuação...	
Descontinuação	Sugere-se observar resposta de 4 a 12 meses antes de descontinuar a droga se não houver resposta clínica. ^{3,39}
Eventos adversos	Cefaleia, faringite, pirexia, reações cutâneas alérgicas Dados insuficientes para risco na gravidez
<hr/>	
Reslizumabe na asma grave	Evidência A32,44
<hr/>	
Indicações	Pacientes maiores que 18 anos com asma eosinofílica grave, com contagem de eosinófilos >400 cel/mm ³
Doses	Dose de 3 mg/kg a cada 4 semanas por infusão venosa, de 20 a 50 minutos por infusão.
Monitoramento (sugestões)	Monitorar e tratar helmintíases quando diagnosticadas
Aplicação	Ambiente ambulatorial ou hospitalar supervisionado
Magnitude do efeito	Exacerbações requerendo corticoides sistêmicos – RR=0,43 (0,33 a 0,55) ou 0,95 exacerbações por ano.
Descontinuação	Sem sugestões de descontinuação, a não ser em reações alérgicas graves
Eventos adversos	Anafilaxia em 0,3%, dorimento na orofaringe, malignidade descrita em pacientes em estudos clínicos.

TERAPIA EM PACIENTES COM ENDÓTIPO T2 BAIXO^{7,13,45}

Neste grupo estão incluídos os fenótipos inflamatórios neutrofilico e paucigranulocíticos, identificados pela citologia de escarro. Podem corresponder a 50% dos pacientes com asma grave. Quando não se dispõe de citometria de escarro, este fenótipo pode se inferido por contagem periférica baixa de eosinófilos, IgE total baixo, fenótipo clínico não alérgico, FENO e periostina baixos.

Até o momento, não há terapia específica para pacientes com estes fenótipos/genótipos.

Pede-se considerar o tratamento de condições associadas a inflamação não T2, incluindo exposição a fumaça de cigarro, infecções, irritantes, poluentes ou alteração do microbioma. Estratégias não farmacológicas podem ser consideradas.

TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA ASMA GRAVE

Intervenção	Recomendações ^{4,46}
Remoção de alérgenos intradomiciliares	<ul style="list-style-type: none"> Evidência suportando o controle ambiental como estratégia de tratamento na asma grave é inconsistente e necessita de mais estudos¹
Evitar poluentes intradomiciliares e extradomiciliares	<ul style="list-style-type: none"> Incentivar uso de fontes de aquecimento e cozimento não poluentes
Afastar exposição ocupacional	<ul style="list-style-type: none"> Interrogar todo paciente com asma de início tardio sobre histórico profissional e outras exposições A cada consulta incentivar a parar de fumar Aconselhar pais e cuidadores a não fumarem
Cessaçã o do tabagismo	<ul style="list-style-type: none"> Evitar tabagismo passivo Acesso a programas de cessação do tabagismo Avaliar fumantes e ex-fumantes para sobreposição Asma-DPOC Incentivar atividade física regular como benefício geral de saúde
Treinamento físico	<ul style="list-style-type: none"> Prevenção e manejo da broncoconstrição induzida por exercício Há pouca evidência para recomendar uma forma de atividade física sobre a outra (exercícios aeróbicos, em piscina)
Reabilitação pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Estudos escassos na asma grave com prováveis benefícios Podem ser úteis quando aliados a terapêutica farmacológica
Exercícios respiratórios	<ul style="list-style-type: none"> Diferentes modalidades de técnicas respiratórias podem aliviar sintomas e reduzir medicação de resgate
Intervenções psicoeducacionais	<p>Intervenções psicoeducacionais podem ser úteis no manejo da asma grave associada a ansiedade e depressão.</p> <p>Modalidades como relaxamento e exercícios respiratórios podem ser úteis.</p> <p>Pode reduzir hospitalizações (RR=0,64), visitas a emergências (RR=0,82),</p>
Automanejo da asma	<p>visitas médicas não agendadas (RR=0,68)</p>

Asma e obesidade^{4,47,48}

A interação de obesidade e asma é complexa, podendo existir vários fenótipos no paciente obeso, como fenótipos habituais de asma complicados pela obesidade, casos novos de asma em pacientes obesos, e provavelmente fenótipo associado a poluentes. Pode se manifestar como asma precoce ou tardia, neutrofílica ou eosinofílica.

Aumento da expressão de leptina, interleucina 6, polarização TH1.

Alterações da função pulmonar e caixa torácica, com diminuição da capacidade residual funcional e volume de reserva expiratório.

Clinicamente, há aumento do risco de asma, de exacerbações, pior controle de sintomas e qualidade de vida.

- A redução de peso deve ser incluída no plano de tratamento da asma, de preferência em combinação com exercícios físicos.
- A perda de peso pode melhorar o controle da asma, função pulmonar, estado geral e reduzir necessidade de medicação para asma, melhor controle de morbididades como síndrome da apneia do sono e doença do refluxo gastro esofágico.
- A cirurgia bariátrica pode levar a melhor controle da asma, função pulmonar e diminuição de exacerbações.

Termoplastia brônquica^{49,50}

É um procedimento endoscópico utilizado para ablação da musculatura lisa brônquica para tratamento de asma grave persistente, minimizando a broncoconstrição.

Aprovado para pacientes > 18 anos com asma grave persistente não controlada com o uso de corticoides inalatórios e LABA (FDA).

Em trabalho randomizado, apresentou melhora na qualidade de vida com AQLQ > 0,5, com NNT=7, diminuição do número de exacerbações e visitas à emergência por asma. Houve persistência de melhora destes desfechos por 5 anos.

Sua utilização deve ser em pacientes muito selecionados e em centros de excelência ou pesquisa, pois ainda não se tem dados de segurança e eficácia a longo prazo.^{1,4}

Esta terapia ainda de caráter experimental¹ tem sido proposta como possível opção para pacientes com fenótipo T2 baixo com remodelamento de vias aéreas, ou asma com fenótipo paucigranulocítico.^{14,51}

APÊNDICE I – SUGESTÕES OPERACIONAIS PARA FORMAÇÃO DE UM CENTRO DE TRATAMENTO DE ASMA GRAVE

PESSOAL

Equipe multidisciplinar sugerida e suas funções no ambulatório de asma grave.^{52,53}

(Esta equipe deve ser dimensionada de acordo com disponibilidade de cada serviço)

Equipe médica: Pneumologista/Alergologista com experiência e treinamento no manejo de asma grave com objetivos bem definidos: confirmação do diagnóstico, avaliação de fatores agravantes e comorbidades, avaliar aderência e maximizar nível de tratamento, programar tratamento adicional individualizado. Médicos de apoio: otorrinolaringologista, gastroenterologista, radiologista, psiquiatra, endocrinologista, reumatologista.

EQUIPE DE ENFERMAGEM

Enfermagem especializada na gestão de doença crônica de alta complexidade com capacitação e educação no manejo de asma:

Avaliação de sintomas (aplicação de questionários de sintomas asma e qualidade de vida)

Avaliação de pico de fluxo expiratório

Uso adequado de dispositivos inalatórios

A. Conhecimento em planos de automanejo da doença

B. Conhecimento em monitoramento de adesão ao tratamento

C. Aconselhamentos em fatores desencadeantes, controle de ambiente, cessação de tabagismo.

D. Monitoramento durante administração de biológicos, incluindo abordagem da anafilaxia.

1. Laboratórios com especialistas em: realização de provas função pulmonar básicas. Quando disponível no serviço, realização de provas pulmonares avançadas, realização de exame de escarro induzido, medida FENO.

2. Outros profissionais de apoio:

A. Fonoaudiólogo: manejo de disfunção de cordas vocais

B. Nutricionista: manejo da obesidade

C. Fisioterapeuta respiratório: reabilitação

D. Psicólogos: manejo dos estados de ansiedade e tabagismo

E. Farmacêutico (fornecimento da medicação, conferência na adesão da medicação, armazenamento e disponibilização de imunobiológicos).

F. Assistente social (treinado em gestão da clínica, avaliar ambiente social e domiciliar, verificar motivos de não adesão e assiduidade às consultas)

G. Setor administrativo e gestão: programação, correspondência, encaminhamentos e contrarreferência a serviços de apoio credenciados, sistema de dados e estatística.

APÊNDICE II – PARCERIA MÉDICO-PACIENTE

A parceria médico paciente é uma dos pilares no tratamento da asma^{4,54}

Quanto aos profissionais da saúde, é necessário um planejamento de educação continuada para garantir o diagnóstico e a abordagem terapêutica adequada.

Quanto aos pacientes asmáticos, são necessárias informações para facilitar o reconhecimento dos sintomas, o conhecimento dos fatores desencadeantes e de como evitá-los, e a sua participação ativa no tratamento.

Procurar medidas para garantir a adesão dos pacientes a pelo menos 80% das doses prescritas e estabelecer um plano de ação escrito para o asmático são fatores importantes no controle do asmático grave. Segue abaixo o modelo de plano de ação escrito e individualizado da SBPT.⁵⁴

APÊNDICE III –

CHECK LIST DE ASMA GRAVE PARA PRESCRIÇÃO DE BIOLÓGICOS

Nome Paciente	
Médico assistente	

CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DAS MEDICAÇÕES OMALIZUMABE () BENRALIZUMABE ()

CHECK	CRITÉRIOS	MEPOLIZUMABE ()	OBSERVAÇÃO
	DIAGNÓSTICO DE ASMA GRAVE HÁ 12 MESES, CONFIRMADO NA INSTITUIÇÃO (DEFINIÇÃO: asma que requer tratamento nas etapas 4 e 5 da GINA, sempre com altas doses de CI, no ano anterior e se mantém mesmo assim descontrolada)		
	TRATAMENTO ESTÁVEL HÁ, NO MÍNIMO, 6 MESES NAS ETAPAS 4 E 5 DA GINA (ALTAS DOSES DE CORTICOIDES INALATÓRIOS [vide tabela] + LABA OU CI/LABA + TIOTRÓPIO OU ALTAS DOSES DE CI + MONTELUCASTE OU ALTAS DOSES DE CI + TEOFILINA, PODENDO OU NÃO USAR CO DIÁRIO) vide tabela		
	ADESÃO AO TRATAMENTO DE, NO MÍNIMO, 80% DAS DOSES PRESCRITAS		
	TÉCNICA INALATÓRIA CORRETA		
	TÉR APRESENTADO PELO MENOS DUAS EXACERBAÇÕES COM USO DE CORTICOIDE ORAL (0,5 A 1MG/KD/DIA POR 5 A 7 DIAS) OU CORTICOIDE INJETÁVEL OU HOSPITALIZAÇÃO NOS ÚLTIMOS 12 MESES OU USO DIÁRIO DE CO POR PELO MENOS 6 MESES.		
	ESTAR SINTOMÁTICO (ESCORE ACT <20) vide tabela		
	COMORBIDADES INVESTIGADAS E CONTROLADAS DENTRO DO POSSÍVEL		
	VEF1 < 80% PREDITO		
	EVIDÊNCIA DE ATOPIA (PRICK TESTE OU RAST se disponível)		
	IGE DENTRO DO LIMITE DE 30 A 1.500 UI/ML		
	EOSINÓFILOS ABSOLUTOS ≥ 300cel NOS ÚLTIMOS 3 MESES (2 medidas pelo menos)		
	EOSINÓFILOS ABSOLUTOS ≥ 150cel NOS ÚLTIMOS 3 MESES SE EM USO DE CO (2 medidas pelo menos)		

Médico Assistente

REFERÊNCIAS

- 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(2):343-73.
- Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
- Global Initiative For Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescents and adult patients. Diagnosis and Management: A GINA pocket guide for health professionals [Internet]. 2018; Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/11/GINA-SA-FINAL-wms.pdf>
- Initiative G, Strategy G, Management A. AT ER - D Global Strategy for Asthma Management and Prevention IS AT ER – D; 2018.
- Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. Aust Dent J. 2010;55 Suppl 1:39-47.

6. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):159-66.
7. Tay TR, Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. *Allergy.* 2018;73(7):1369-82.
8. Tabatabaian F, Ledford DK, Casale TB. Biologic and New Therapies in Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(2):329-43.
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716-25. DOI: 10.1038/nm.2678
10. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al.; National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy.* 2007;119(2):405-13.
11. 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.* 2014;178(3):218-24.
12. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2016;47(2):161-75.
13. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):901-8. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.015
14. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965-76. DOI: 10.1056/NEJMr1608969
15. Price D, Small I, Haughney J, Ryan D, Gruffydd-Jones K, Lavorini F, et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle beclometasone-formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim Care Respir J.* 2013;22(4):439-48. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00088
16. Thongngarm T, Silkoff PE, Kossack WS, Nelson HS. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma.* 2005;42(4):257-63.
17. Price D, Thomas M, Haughney J, Lewis RA, Burden A, von Ziegenweid J, et al. Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir Med.* 2013;107(7):987-1000.
18. Sonnappa S, McQueen B, Postma DS, Martin RJ, Roche N, Grigg J, et al. Extrafine Versus Fine Inhaled Corticosteroids in Relation to Asthma Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Real-Life Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):907-15.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.032
19. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium Respimat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):923-35.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.037
20. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest.* 2015;147(2):388-96.
21. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(14):1473-84.
22. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10095):659-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3
23. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavina R, Hébert 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(3):309-16.
24. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, Masoli M, Clifton I, Mansur AH, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open.* 2016;6(8):e011857.
25. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559.
26. Novartis Biociência. XOLAIR® (omalizumabe) 150 mg de pó para solução injetável. VPS8 = Xolair Bula Profissional [Internet]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10983362015&cpIdAnexo=3005374
27. Fitzgerald JM, Lemiere C, Lougheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Can J Respir Crit Care Sleep Med.* 2017;1(4):199-221.
28. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy.* 2018;73(2):490-7.
29. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51(5):pii:1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017
30. 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.
31. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):162-9.e2.
32. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD010834.
33. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled

- trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
34. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al.; SIRIUS Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291
35. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1742-1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033
36. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207.
37. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir*. 2017;5(5):390-400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X
38. Gunsoy NB, Cockle SM, Yancey SW, Keene ON, Bradford ES, Albers FC, et al. Evaluation of Potential Continuation Rules for Mepolizumab Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):874-82.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.026
39. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Djukanovic R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(6):pii:1701782. DOI: 10.1183/13993003.01782-2017
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management; 2017 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
41. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
42. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-41.
43. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al.; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-58.
44. Food and Drugs Administration. CINQAIR® (reslizumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2016. [Internet]. Reference ID: 3906489. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf
45. Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;141(1):94-103.e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.044
46. Hall C, Nici L, Sood S, ZuWallack R, Castro M. Nonpharmacologic Therapy for Severe Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):928-35. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.04.030
47. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169-79. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
48. Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(8):53.
49. Castro CM, Rubin RAS, Laviolette LM. Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Asthma. *J Asthma*. 2010;47(4):490.
50. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al.; Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;132(6):1295-302.
51. Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S, Gaga M. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res*. 2018;4(1):pii:00125-2017. DOI: 10.1183/23120541.00125-2017
52. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology*. 2011;16(6):900-11.
53. 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.
54. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes as Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para Asma. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl. 1):S1-46.

Asma grave em pacientes adultos e pediátricos

Cássio da Cunha Ibiapina⁹; Cláudia Ribeiro de Andrade⁹; Cristina Gonçalves Alvim⁹; Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar⁹; Monica Versiani Nunes de Pinheiro Queiroz⁹

⁹ Grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Clínicas da UFMG,

INTRODUÇÃO

O presente protocolo aborda o tratamento da asma grave em crianças acima de seis anos de idade e adolescentes, alinhada à definição do “*International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*” (ERS/ATS) de 2014.¹ Poderá ser utilizado por profissionais da saúde que tratam desses pacientes tais como pediatras, pneumologistas pediátricos e de adultos, clínicos gerais, médicos da atenção primária à saúde, assim como profissionais da enfermagem, fisioterapia, psicologia, nutrição, dentre outros.

Cautela e visão crítica são fundamentais para não extrapolar o tratamento da asma grave sugerido para os adultos para as crianças e adolescentes. A Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica reconhece essas premissas e inclui nessa versão o protocolo direcionado para asma grave pediátrica.

Como em adultos, as crianças e adolescentes com asma grave são minoria. No entanto, a asma grave nessa faixa etária é diferente em vários aspectos. Entre as diferenças, destacam-se:

O papel das citocinas tipo 2 não está bem definido.²

O predomínio da inflamação mediada por Th2 é controversa.³

Os eosinófilos no sangue periférico raramente têm relação com eosinófilos nas vias aéreas.³

A exposição aos efeitos adversos do tratamento é mais preocupante.

As exacerbações que ameaçam a vida e prejudicam a qualidade de vida são comuns.

Há risco de morte prematura.

O comprometimento do desenvolvimento pulmonar e a perda permanente da função pulmonar podem ocorrer.^{1,4}

Em relação aos adolescentes com asma grave, cabe ressaltar o desafio de tratá-los pelas características dessa fase da vida, pois podem negar a doença, subestimar sua gravidade, negligenciar seu tratamento, e, conseqüentemente, ter maior risco para exacerbações graves e fatais.⁵

De forma similar aos adultos, antes de diagnosticar asma grave na faixa pediátrica, é imprescindível realizar o diagnóstico da doença, assegurar-se que a técnica inalatória esteja correta, o dispositivo esteja adequado e a adesão garantida. Além disso, deve-se identificar os fatores desencadeantes, o contexto familiar, social, emocional e buscar o controle da exposição ambiental e das comorbidades.^{2,6}

Pacientes com asma grave devem idealmente ser referenciados para serviços especializados, preferencialmente compostos por equipe multiprofissional em atenção compartilhada com a atenção primária e secundária.

Finalmente, tratar adequadamente crianças e adolescentes com asma grave é fundamental para melhorar sua qualidade

de vida, evitar o óbito, minimizar riscos futuros e a perda da função pulmonar ao longo do tempo.⁷

DEFINIÇÃO DE ASMA GRAVE

Segundo a ERS/ATS, a definição de asma grave deve ser reservada aos pacientes com asma grave refratária, ou seja, que necessitam de altas doses de corticoide inalado (Quadro 4) associado a outro medicamento de manutenção para ficarem controlados e naqueles cuja resposta ao tratamento das comorbidades é incompleta.

Segundo a ERS/ATS, o paciente com asma grave é considerado não controlado se apresentar pelo menos uma das características listadas no Quadro 1, com algumas observações adicionais.

Quadro 1. Critérios de definição de Asma Grave não controlada.

<p>Asma grave não controlada</p> <p>Controle inadequado dos sintomas: ACQ > que 1,5, ACT ou ACTc < 20 (ou asma não controlada pelos critérios das diretrizes da GINA8 (Quadro 2, pg 7-asma grave adultos)</p> <p>Exacerbações graves frequentes: dois ou mais cursos de corticoide sistêmico nos últimos 12 meses.</p> <p>Exacerbações muito graves: pelo menos uma hospitalização, internação em UTI ou ventilação mecânica por asma nos últimos 12 meses.</p> <p>Limitação ao fluxo aéreo: manutenção do VEF1 < do que 80% do predito após broncodilatador (com VEF1/CVF reduzidos, abaixo do limite inferior da normalidade).</p> <p>Em caso de asma controlada com altas doses de medicação</p> <p>Piora do controle durante tentativa de diminuição de altas doses de CI ou CS (ou biológicos adicionais).</p> <p>Observações:</p> <p>ACTc: para crianças entre 4 e 11 anos, é específico para essa faixa etária, traduzido e validado para a população brasileira.⁹</p> <p>ACQ: não validado para menores de 12 anos.</p> <p>VEF1: há crianças que mesmo com doses elevadas do CI não normalizam a função pulmonar, a despeito da melhora clínica. Logo, deve-se interpretar com cautela o achado do VEF1 inferior a 80% do previsto. Importante avaliar longitudinalmente.</p> <p>Número de cursos de corticoide sistêmico: julgamento deve ser criterioso, pois muitas vezes há prescrição excessiva e desnecessária de corticoide sistêmico em crianças.¹⁰</p>
--

DIAGNÓSTICO DE ASMA GRAVE

O diagnóstico de asma é clínico e funcional (vide página 6, do Protocolo de asma grave em adultos), mas identificar o paciente com asma grave é mais complexo e demanda tempo de seguimento.

A Figura 1 propõe um fluxograma para avaliação dos pacientes com asma que não se controlam. Entretanto, é possível haver sobreposições entre essas categorias.²

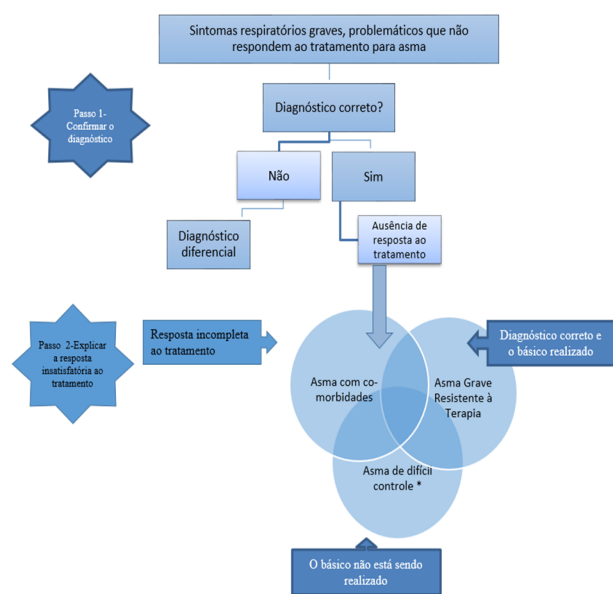


Figura 1. Fluxograma para diagnóstico de asma grave em crianças e adolescentes - Adaptado de Bush *et al.*²

* Asma difícil é a que se relaciona ao contexto social e familiar como dificultadores do tratamento, incluindo também a dificuldade de adesão e erros na técnica inalatória.

A técnica inalatória e a taxa de adesão devem ser revistas em cada consulta. Na avaliação interdisciplinar dos pacientes não responsivos ao tratamento, a visita domiciliar da equipe de enfermagem demonstrou que, mesmo em pacientes utilizando medicação há muitos anos, havia erros críticos na técnica inalatória e falhas na adesão.¹¹

Portanto, segundo a ERS/ATS recomenda-se que a definição seja realizada **após 6 meses** de acompanhamento do paciente, assegurando-se que esteja com medicamentos de controle e que a **busca pela dose mínima eficaz** tenha sido realizada. No Brasil, como em outros centros que tratam pacientes com asma grave,² foi possível reduzir as doses dos medicamentos em muitos pacientes. Apenas cerca de 30% das crianças e adolescentes encaminhados para um ambulatório de asma grave preencheram critérios para tal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ASMA GRAVE

Várias doenças podem cursar com sintomas respiratórios semelhantes aos da asma e podem demandar propedêutica específica (Quadro 2).

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais na asma grave pediátrica.

- Respiração disfuncional / disfunção das cordas vocais
- Traqueomalácia e / ou broncomalácia
- Infecções virais recorrentes
- Bronquiectasia não fibrose cística
- Bronquiolite obliterante pós-infecciosa
- Recorrente (micro) aspiração, doença do refluxo e distúrbios de deglutição
- Prematuridade e doença pulmonar relacionada
- Fibrose cística
- Imunodeficiência congênita ou adquirida
- Discinesia ciliar primária
- Obstrução e compressão das vias aéreas centrais
- Aspiração de corpo estranho
- Carcinóide ou outro tumor
- Malformações congênitas incluindo anel vascular
- Massa mediastinal / linfonomegalia (por exemplo, tuberculose, sarcoidose, linfoma)
- Cardiopatia congênita com / sem insuficiência cardíaca
- Doença pulmonar intersticial
- Distúrbios do tecido conjuntivo
- Síndromes hipereosinofílicas (síndrome de Churg-Strauss)
- Pneumonite de hipersensibilidade

COMORBIDADES

Em linhas gerais, são semelhantes as verificadas nos pacientes adultos, mas as comorbidades mais frequentes são diferentes.

Quadro 3. Comorbidades.

- Rinossinusites
- Obstrução laringea induzida pelo exercício
- Obesidade
- Alergia alimentar
- Transtornos emocionais
- Tabagismo passivo e ativo
- Mau condicionamento físico
- Disfunção de cordas vocais
- Respiração disfuncional
- Alterações hormonais (menarca, menstruação)
- Doença do refluxo gastroesofágico

A prevalência da doença do refluxo gastroesofágico em crianças e adolescentes com asma grave é considerável, no entanto, o tratamento da DRGE não altera o controle e a gravidade da asma em pediatria.

FENÓTIPOS

A asma grave pediátrica é considerada um distúrbio heterogêneo com características inflamatórias, clínicas, moleculares e celulares diferentes dos adultos.^{12,13}

O fenótipo da asma grave que se inicia antes dos 12 anos é caracterizado por atopia, níveis elevados de IgE sérica total e dos eosinófilos no sangue periférico, sensibilização por múltiplos aeroalérgenos, exacerbações frequentes e predomínio do sexo masculino. Asma grave não atópica pediátrica existe, porém é rara e ainda pouco compreendida.¹⁴

A determinação da atopia pode ser realizada por *Prick Test* ou dosagem de IgE específica. Auxiliam também na identificação do fenótipo: a medida da FeNO, o padrão de celularidade do lavado broncoalveolar e do escarro induzido, além da avaliação da resposta ao corticoide sistêmico.

Método	Sugestivos de padrão eosinofílico	Observações
Escarro induzido com salina hipertônica (3,5 a 7%)	Eosinófilos > 2,5% ¹⁵	Demanda expertise na coleta e na análise da celularidade.
Fração exalada do óxido nítrico (FeNO)	FeNO > 32 ppb ¹⁶	Não invasivo, custo elevado.

Após a administração de 14 dias de corticoide oral a avaliação pareada de ACT, VEF₁, celularidade do escarro induzido e FeNO, são utilizadas para definir a resposta ao esteroide e a resposta a terapêutica². Os pacientes que normalizaram a FeNO (<24 ppb) e reduziram o percentual de eosinófilos no escarro induzido responderam melhor ao tratamento com omalizumabe.² Já a resposta no domínio de função pulmonar pode indicar os que responderão mais ao tiotrópio.¹⁷

Estudo prospectivo que avaliou crianças e adolescentes brasileiros verificou que aqueles com asma grave refratária apresentavam níveis mais elevados da FeNO e redução do VEF₁ do que aqueles com asma grave de difícil tratamento.¹⁸

Ressalta-se que os fenótipos pediátricos podem mudar rapidamente ao longo do tempo, uma vez que a doença em curso está no contexto de um sistema imunológico em maturação e durante o crescimento e desenvolvimento pulmonar.¹⁹

Até o momento, a determinação dos fenótipos em crianças e adolescentes com asma grave pode auxiliar a orientar a otimização terapêutica, mas as evidências para essa orientação ainda são escassas.²⁰ Além disso, há poucas evidências para serem usadas para prever a evolução da doença.³

O conhecimento das características fisiopatológicas da asma grave pediátrica ainda é limitado pela raridade da doença, pelas dificuldades relacionadas à idade, tanto para reproduzir modelos experimentais como pela dificuldade de realização de métodos invasivos para avaliação das vias aéreas através de biópsias brônquicas.

Por essa razão, as pesquisas sobre asma grave em crianças buscam identificar biomarcadores confiáveis, não invasivos, que possam auxiliar na endotipagem,⁶ para orientar o tratamento mais eficaz para o paciente.²¹

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

7.1 CORTICOIDES

Os limites superiores das doses diferem daqueles preconizados pela população adulta. A GINA⁸ sugere doses mais baixas para alguns corticoides em relação à ERS/ATS,¹ especialmente para menores de 12 anos, conforme apresentado no Quadro 4.

Corticoide inalado	Dose diária alta 6 a 12 anos ERS/ATS GINA	Dose diária alta Acima de 12 anos ERS/ATS GINA
Dipropionato de beclometasona (HFA)	≥320 >200	>1000 >400
Budesonida (MDI)	≥800 >400	≥1600 >800
Ciclesonida (HFA)	≥160 >160	≥320 >320
Propionato de fluticasona (HFA)	≥500 >500	≥1000 >500
Furoato de mometasona	≥500 ≥440	≥800 >440
Triancinolona	≥1200 >1200	≥2000 >2000

MDI-Inalador de pó

- Para a população pediátrica, o corticoide inalado de partículas extrafinas pode ser usado, mas os níveis de evidência são insuficientes para a recomendação de uso rotineiro.
- Recomenda-se checar exaustivamente a adesão e a técnica inalatória.
- A meta de usar a mínima dose eficaz deve nortear a prescrição.
- Doses superiores às preconizadas pela ERS/ATS não acrescentam benefício clínico e estão relacionadas ao risco aumentado de supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HHA), cujas manifestações são mostradas no Quadro 5.

Quadro 5. Manifestações de supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal.

- Alteração na curva de crescimento
- Sonolência, astenia
- Alteração do comportamento
- Cefaleia matinal
- Mialgia
- Hipertensão arterial
- Crise adrenal: hipoglicemia, hipotensão, crises convulsivas, choque, letargia

Embora a GINA coloque na Etapa 5 os corticoides orais em baixas doses como outras opções de controladores para pacientes com asma grave, seu uso deve ser evitado sempre que possível pelos efeitos adversos e pela fraca evidência para sua recomendação.

7.2 BRONCODILATADORES DE LONGA AÇÃO (LABA)

A GINA recomenda a associação CI e LABA nas etapas 4 e 5

GINA - 2018	Etapa 4	Etapa 5
Escolha de medicação controladora de preferência	CI + LABA Doses médias a altas	Etapa 4 + medicações adicionais Tiotrópio Anti-IgE (omalizumabe)
Outras opções de controladores	Adicionar tiotrópio Inibidor de leucotrieno	Adicionar baixas doses de corticoide oral
Medicação de alívio	SABA quando necessário ou formoterol + CI em baixas doses apenas para Pacientes acima de 12 anos	

Segundo a GINA, para crianças entre 6 e 11 anos pode-se optar pelo aumento da dose do CI ao invés da associação CI+LABA.

As evidências atuais são limitadas para indicar a terapia SMART- associação Formoterol+CI como tratamento de resgate para crianças entre 6 e 11 anos, porém os resultados sugerem eficácia semelhante aos pacientes acima de 12 anos.²²

ANTIMUSCARÍNICOS DE LONGA AÇÃO (TIOTRÓPIO)

Até a data da finalização desse protocolo, o único antimuscarínico de longa ação liberado pela ANVISA é o tiotrópio.

Tiotrópio na asma grave	Evidência A
Indicação	Terapia adicional para ≥ 12 anos, nas etapas 4 e 5 da GINA, com história de exacerbações.
Dose	5 mcg ao dia
Monitoramento	Questionário de sintomas da GINA, ACT e VEF1
Aplicação	Inalação por dispositivo Respimat
*Magnitude do efeito	Melhora da função pulmonar (VEF1) ¹⁷
Segurança e tolerabilidade	Seguro e bem tolerado

Em março de 2018, a ANVISA licenciou o medicamento para pacientes com idade ≥ 6 anos no Brasil. A GINA, em sua atualização 2018, recomenda para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Em estudo em pacientes com asma grave e idade ≥ 12 anos, o grupo em uso de tiotrópio não mostrou melhora do desfecho primário (pico do VEF₁) comparado com placebo (P=0,104), nem no ACQ (P=0,952), nem no tempo entre a primeira exacerbação.²³ Outro estudo com análise combinada envolvendo pacientes com asma grave, de seis a 17 anos, observou-se resultados positivos no pico do VEF₁ (P<0,0005) e VEF₁ (P=0,0004).¹⁷

7.4 MACROLÍDEOS

- Raramente há elevação de neutrófilos no escarro induzido de crianças e adolescentes com asma grave.
- Não devem ser usados pela escassez de evidências e pelo risco de aumento da resistência bacteriana.

Macrolídeos na asma pediátrica	Qualidade de evidência muito baixa
Indicação	Proposto para controle da asma grave pediátrica. A evidência é de muito baixa qualidade devido ao pequeno número de ensaios clínicos conduzidos até o momento. Não foram encontradas revisões sistemáticas que mostrassem benefício clínico. Não sugerido pelos consensos internacionais. Não tem sido recomendado para uso longo prazo ¹⁴
Doses	10mg/Kg, 3 vezes por semana.
Monitoramento	Intervalo QT, acuidade auditiva e sintomas gastrintestinais. Atenção a resistência bacteriana
Aplicação	Via oral
Magnitude	Não se encontrou até o momento benefícios clínicos na infância

7.5 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI- IGE (OMALIZUMABE)

- A terapia anti-interleucina 5 é recente, não está licenciada no Brasil para menores de 18 anos. Está indicada pela GINA na etapa 5 para maiores de 12 anos.^{8,34}
- Alguns países aprovaram o uso do mepolizumabe e o benralizumabe para adolescentes entre 12 e 18 anos, mas muito poucos dessa faixa etária foram incluídos nos ensaios clínicos randomizados controlados. Ademais, não há informações sobre os desfechos e segurança apenas para os adolescentes.³⁴ Pelo exposto, recomenda-se que sua prescrição seja evitada nessa faixa etária até que mais estudos sejam concluídos.
- Reslizumabe-anti-interleucina 5 - não indicado para menores de 18 anos.
- Inibidores de leucotrienos – embora sugeridos pela GINA para pacientes com asma grave como terapia adicional, os poucos estudos realizados sugerem que o benefício é limitado.⁸
- A termoplastia não está indicada para crianças e adolescentes com asma grave.^{1,8}

Omalizumabe na Asma Grave Pediátrica

Indicações

Doses

Monitoramento

Aplicação

Vide quadro na página 11, Protocolo asma grave em adultos

Magnitude do efeito Evidência A24-26	<p>Desfechos:</p> <p>Redução de exacerbações: principalmente em pacientes com mais de três exacerbações por ano no início do estudo,²⁴ 46,3%²⁵ e de 34%²⁶</p> <p>Melhora no controle da asma: diminuição significativa da média dos dias com sintomas relatados²⁴</p>
Magnitude do efeito Dados de estudos de vida real: ²⁶⁻³¹	<p>Desfechos:</p> <p>Redução das taxas de exacerbação: 72%^{27,28} e 83%²⁹</p> <p>Redução das taxas de hospitalização: 88,5%,²⁷ 96%,²⁸ 100%²⁹ e 70%³⁰</p> <p>Melhora no controle da asma: 67% após 1 ano,²⁵ 80%²⁹ e 90%^{30,31}</p> <p>Melhora da qualidade de vida³²</p> <p>Melhora do VEF1: 88% para 92,1% do valor previsto em 4,9% dos pacientes.²⁷ Elevação em 12 meses²⁹ e de 4,9%.^{29,31} Ocorreu aumento significativo da mediana do VEF1 de 1,8 para 2,1 L.³¹</p> <p>Redução do uso de Corticoides orais: 30%,^{27,29} 89%,³⁰ 85%³¹ e de 63,3%³²</p> <p>Eventos adversos: Dor no local da injeção, astenia, cefaleia, dor abdominal, mal-estar, febre, hematúria, hemoptise, artralgia, eritema, reações locais, urticária prolongada, anafilaxia, ganho de peso inesperado^{27,29}</p> <p>Descontinuação: Nenhum evento adverso levou à descontinuação da terapia com omalizumabe²⁵</p> <p>Avaliar após 4 meses de uso, continuar se houver melhora nos parâmetros de monitoramento</p>
Eventos adversos	<p>Como qualquer novo medicamento, particularmente usados em crianças, os efeitos adversos a longo prazo são incertos²⁵, uma vez que a doença pediátrica se desenvolve no contexto de um sistema imunológico e respiratório em amadurecimento.³³</p>

MONITORAMENTO

Pacientes com história familiar de glaucoma devem ter avaliação oftalmológica mais frequente.

Alguns centros sugerem visita domiciliar, contato na escola² e, em algumas situações, hospitalização para observação direta do tratamento e monitoramento do paciente.

Monitoramento na Asma Grave Pediátrica

Avaliação dos pacientes deve ser realizada a cada 3, 4 meses com abordagem personalizada:

- número de exacerbações
- desencadeantes
- atendimento necessário (urgência, semi-internação, hospitalização)

Verificar:

- Adesão (relatada e mensurada), técnica inalatória.
- Controle clínico pelos ACT, adequados para a faixa etária (4 a 11 anos e acima de 12 anos).

Continuação

- Função pulmonar - detectar reversibilidade da obstrução e monitorar o crescimento pulmonar
- Ergoespirometria para casos selecionados.
- Escarro induzido e FeNO - especialmente à admissão para identificar o fenótipo.
- Comorbidades.
- Cotina salivar ou urinária.
- Qualidade de vida-- Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ).³⁵
- Presença dos efeitos adversos dos medicamentos:
 - Aferição da pressão arterial
 - Velocidade de crescimento
 - Desenvolvimento puberal, estado nutricional
 - Cortisol basal anual
 - Glicemia*
 - Avaliação oftalmológica*
 - Densitometria óssea*

Continua...

REFERÊNCIAS

- 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(2):343-73.
- Bush A, Fleming L, Saglani S. Severe asthma in children. *Respirology*. 2017;22(5):886-97.
- Fainardi V, Saglani S. The need to differentiate between adults and children when treating severe asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(4):419-28.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker 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(5):926-38.
- de Benedictis D, Bush A. Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(1):129-38.
- Bush A. Management of asthma in children. *Minerva Pediatr*. 2018;70(5):444-57.
- Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz M, Gonçalves Alvim C, Cruz AA, de Lima Belizário Facury Lasmar LM. Lung function in severe pediatric asthma: a longitudinal study in children and adolescents in Brazil. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:48.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
- Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Martiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(4):358-63.
- Alvim CG, Nunes S, Fernandes S, Camargos P, Fontes J. Oral and inhaled corticosteroids treatment for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):314-8.
- Bresolini DSR. Impacto das visitas domiciliares na asma grave pediátrica [Dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 2017.
- Fitzpatrick AM. Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):11-9.
- Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al.; U-BIOPRED Study Group. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1322-33.
- Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is New in the Management of Childhood Asthma?
- Indian J Pediatr*. 2018;85(9):773-81.
- Ricci CA, Lasmar LMLBF, Pitrez PM, Mascarenhas R, Camargos PAM. Sputum Induction in Children and Adolescents with Problematic Severe Asthma: Success Rate, Safety and Tolerability. *Open Allergy J*. 2015;8:7-13. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al.; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15.
- Hamelmann E, Vogelberg C, Goldstein S, El Azzi G, Engel M, Sigmund R, et al. Once-daily tiotropium Respimat add-on therapy improves lung function in patients aged 6–17 years with severe symptomatic asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(S46):S100-S176.
- de Andrade WC, Lasmar LM, Ricci Cde A, Camargos PA, Cruz AA. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:36.
- Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, et al. Baseline features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) cohort: differences with age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):545-554.e4.
- Maitra A. Severe asthma: challenges and pitfalls in management. *Indian J Pediatr*. 2018;85(9):763-72.
- Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M, Ricciardolo FLM. Inflammatory biomarkers for asthma endotyping and consequent personalized therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(7):715-21.
- Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al.
- Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485-96.
- Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unsel A, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):pii:1601100.
- Walker S, Burch J, McKenna C, Wright K, Griffin S, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years. *Health Technol Assess*. 2011;15 Suppl 1:13-21.
- Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-85.
- Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1285-93.
- Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1224-33.
- Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, Rossini L, Seminara M, Sacchi L, et al.; Omalizumab in Childhood Asthma Italian Study Group. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. *Curr Respir Med Rev*. 2017;13(1):36-42. Deschildre A, Marguet C, Langlois

- C, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015;46(3):856-9.
30. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(11):1408-13.
31. Brodlić M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012;97(7):604-9.
32. Sztafińska A, Jerzyńska J, Stelmach W, Woicka-Kolejwa K, Stelmach I. Quality of life in asthmatic children and their caregivers after two-year treatment with omalizumab, a real-life study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(5):439-47.
33. Martin Alonso A, Saglani S. Mechanisms Mediating Pediatric Severe Asthma and Potential Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2017;5:154.
34. Abrams EM, Becker AB, Szeffler SJ. Current State and Future of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma in Children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018;31(3):119-31.
35. La Scala CSK, Naspitz CK, Solé D. Adaptação e validação do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-A) em crianças e adolescentes brasileiros com asma. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):54-60.