



**Cartilha do Médico**

# **Asma grave**

**Autores:**

Italo G. Bonatto

Lilian Ballini

**Revisão:**

José Leônidas Alves Júnior

Liana Sousa Coelho



**INSPIRE**

**sanofi**





Identificar o paciente portador de asma grave requer um acompanhamento mais personalizado, e é extremamente importante ter uma avaliação oportuna e abrangente, assim como encaminhar de forma oportuna e direto a um especialista adequado para encurtar a jornada deste paciente até o diagnóstico de sua condição, e ter acesso a tratamento e cuidados que reduzam o impacto da asma em sua vida diária, uma vez que os pacientes graves são responsáveis pela maior parte do custo da doença, tendo também uma pior qualidade de vida e maior morbidade.

Consideramos os seguintes pontos fundamentais:

**Diagnóstico:** confirmar diagnóstico de asma por método objetivo

**Controle:** identificar nível de controle com uso de ferramentas como ACT, ACQ e GINA

**Adesão ao Tratamento:** verificar o uso correto dos medicamentos

**Técnica Inalatória:** verificar se técnica está adequada

**Comorbidades:** identificar fatores que dificultam o controle, como refluxo e rinite/rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

**Tratamento Adequado:** uso de corticoide inalatório em altas doses (tabela 1)

**Fenotipagem:** realizada no Step 5 da GINA

**Imunobiológicos:** decisão baseada em histórico clínico e biomarcadores

**Tabela 1. Dose alta de corticoide inalatório de acordo com a idade, em mcg/dia**

| Corticoide                    | Tipo de dispositivo    | 6-11 anos     | 12 anos |
|-------------------------------|------------------------|---------------|---------|
| Dipropionato de beclometasona | DPI, HFA               | >200          | >400    |
| Budesonida                    | DPI, HFA<br>Flaconetes | >500<br>>1000 | >800    |
| Propionato de fluticasona     | DPI, HFA               | >500          | >500    |
| Furoato de fluticasona        | DPI                    | >400          | 200     |
| Furoato de mometasona         | DPI                    | >440          | >440    |

Considera-se um paciente como portador de asma grave e, com possível necessidade de terapia imunobiológica adicional, quando este apresenta exacerbações frequentes e/ou mau controle de sintomas, desde que esteja em uso de altas doses de corticoide inalatório junto a um segundo controlador, podendo ainda estar em tratamento sistêmico contínuo ou com ciclos frequentes de corticoide oral ou injetável, evidenciando inflamação do tipo 2. A escolha do imunobiológico deve considerar critérios de elegibilidade, comorbidades, biomarcadores e preditores de resposta. O custo, a frequência de dosagem e a preferência do paciente também são fatores a serem ponderados.

Lembrete: GINA ainda orienta uso de corticoide sistêmico em baixa dose em etapa 5 não controlada, quando terapia imunobiológica não acessível, recomendando a atenção aos efeitos sabidos da corticoterapia. O uso de mais de 3 ciclos ao ano já aumenta o risco de complicações conhecidas da corticoterapia.



Figura 1. Passo a passo na asma grave



### Fenotipagem em asma grave

A fenotipagem de pacientes com asma grave é um processo essencial para identificar características específicas e direcionar o tratamento de forma personalizada. A fenotipagem envolve:

#### Anamnese e avaliação clínica

- Identificar frequência e intensidade dos sintomas (tosse, falta de ar, chiado)
- Verificar o histórico de exacerbações, hospitalizações, uso de corticoides e impacto na qualidade de vida.
- **Investigar comorbidades, como rinite alérgica, rinossinusite, refluxo gastroesofágico, obesidade, apneia do sono, tabagismo, entre outras.**

#### Exames de função pulmonar

- Espirometria com broncodilatador: fundamental para avaliar a função respiratória e confirmar a obstrução das vias aéreas. A relação  $VEF1/CVF < LIN$  sugere obstrução. A melhora no VEF1 e/ou CVF pós-broncodilatador  $\geq 7\%$  em espirometrias alteradas e  $\geq 10\%$  em espirometrias normais em relação ao pré-broncodilatador, indica variação significativa ao broncodilatador.
- Capacidade Pulmonar Total (CPT) e Volume Residual (VR): úteis para avaliar a hiperinflação pulmonar e aprisionamento aéreo.
- Medição do pico de fluxo expiratório (PEF): para monitorar a variabilidade e o controle da asma no cotidiano.

#### Biomarcadores

Biomarcadores substâncias ou características mensuráveis no organismo que ajudam a diagnosticar, monitorar e tratar a asma de forma mais precisa e personalizada. Considerando a inflamação



heterogênea da asma, entender qual endótipo é mais predominante e quais mecanismos imunológicos estão envolvidos auxilia na condução do paciente grave através da medicina de precisão. Biomarcadores como: eosinófilo, IgE total e específica, FeNO.

**Tabela 2. Biomarcadores na asma**

| Biomarcador                   | Critério Clínico                                                                                                                                          | Interpretação/Utilidade                                                                                                                         |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Eosinófilos no sangue</b>  | $\geq 150$ células/ $\mu$ L                                                                                                                               | Indicativo de inflamação tipo 2 com perfil alérgico eosinofílico e perfil não alérgico. Apresenta boa resposta a corticoides                    |
| <b>IgE sérica total</b>       | IgE $\geq 30$ e presença de IgE específica para ao menos 1 aeroalérgeno (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Blomia tropicalis, ..) | Indicativo de inflamação tipo 2 perfil alérgico. Dosagem de IgE total útil para decidir terapia com anti-IgE                                    |
| <b>FeNO</b>                   | >20 ppb (crianças)<br>> 25 ppb (adultos)                                                                                                                  | Marcador de inflamação tipo 2. Útil no manejo clínico, correlação com eosinofilia periférica e preditor de resposta para alguns imunobiológicos |
| <b>Eosinófilos no escarro</b> | >3%                                                                                                                                                       | Padrão ouro para inflamação eosinofílica, mas pouco disponível em consultórios                                                                  |

### **FeNO (Óxido Nítrico Exalado)**

#### **O que é o óxido nítrico?**

O óxido nítrico é um gás diatômico produzido pelos pulmões e presente no ar exalado. Possui função vasodilatadora, broncodilatadora, neurotransmissora e atua como mediador inflamatório.

#### **Para que serve o FeNO?**

O FeNO possui aplicações clínicas fundamentais no manejo da asma:

- Auxilia no diagnóstico de asma.
- Estratifica o risco de exacerbação.
- Guia o tratamento com corticoides inalatórios.
- Avalia a adesão ao tratamento.
- Indica a progressão para imunobiológico.
- Identifica a presença de inflamação tipo 2.
- Atua como preditor de resposta na escolha do imunobiológico.

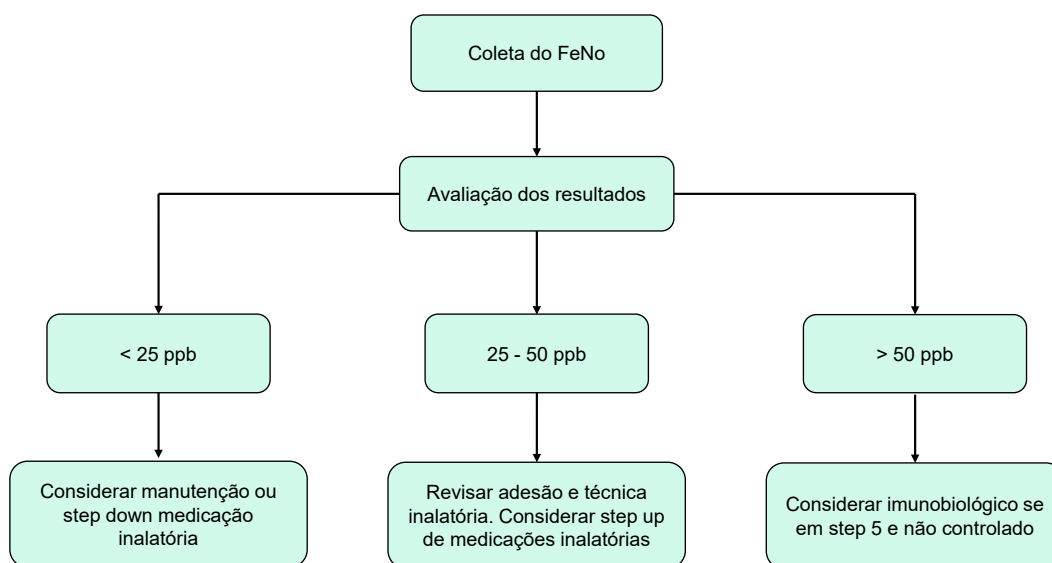
#### **Valores de FeNO e relação com inflamação**

- < 25 ppb: inflamação tipo 2 menos provável.
- 25-50 ppb: indica inflamação tipo 2, mas considerar o contexto clínico.
- > 50 ppb: Inflamação tipo 2 presente



**O FeNO apresenta forte correlação com exacerbações e hiperreatividade, além da função pulmonar e controle da asma.** Os valores podem sofrer variabilidade diurna e ser afetados pelo uso de corticoide inalatório. É importante considerar o tipo de aparelho de medida e interpretar valores limítrofes dentro do contexto clínico. Após a suspensão do corticoide inalatório, o FeNO tende a retornar aos valores normais em cerca de 8 dias (em uso de propionato de fluticasona) a 21 dias (em uso de furoato de fluticasona).

**Figura 2. Fluxo de utilização do FeNO na prática clínica em adultos**



### Classificação dos fenótipos da asma grave

Com base nos achados após a fenotipagem, a asma grave pode ser categorizada nos seguintes subtipos:

**Tabela 3. Fenótipos na asma grave**

| Fenótipo                                    | Características Principais                                                                                                                                                        | Marcadores Associados                                                                                          |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asma IT2 com Perfil Alérgico e Eosinofílico | História clínica associada a teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (teste cutâneo por punção) positivo e/ou IgE sérica específica positiva para pelo menos um aeroalérgeno | IgE total > 30 e prick Test ou Ige específica positiva e/ou EOS $\geq$ 150 células/ $\mu$ L. e/ou FeNO > 20ppb |
| Asma IT2 sem Perfil Alérgico                | Caracterizada por níveis elevados de eosinófilos.                                                                                                                                 | Eosinófilos $\geq$ 150 células/ $\mu$ L.                                                                       |
| Asma Não T2                                 | Associada a baixos níveis de eosinófilos e resposta pobre a corticoides.                                                                                                          | Eosinófilos < 150 células/ $\mu$ L                                                                             |

### Imunobiológicos para tratamento da asma grave

A fenotipagem orientada por exames e sintomas direciona o tratamento, incluindo o uso de biológicos, para pacientes com asma grave e difícil controle. A seguir, os imunobiológicos disponíveis



para tratamento da asma grave.

**Tabela 4. Imunobiológicos para asma grave**

| <b>Biológico</b>                            | <b>Critérios de seleção</b>                                             | <b>Redução das crises de asma</b> | <b>Efeito poupador de corticoide oral</b>                                                   | <b>Melhora no ACQ</b> | <b>Melhora no VEF1</b> | <b>Presença de Comorbidades</b>                                                                                                      |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Omalizumabe</b>                          | IgE sérico 30-1500 sensibilização a aeroalérgenos                       | Sim                               | Indeterminado                                                                               | Sim                   | Não                    | Urticária crônica espontânea<br>RSCcPN<br>Alergia alimentar                                                                          |
| <b>Mepolizumabe</b><br><b>Benralizumabe</b> | Eosinófilos no sangue $\geq 150$ na triagem ou $\geq 300$ no último ano | Sim                               | Sim                                                                                         | Sim                   | Sim                    | Granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA)<br>Síndrome hipereosinofílica<br>RSCcPN                                            |
| <b>Dupilumabe</b>                           | Eosinófilos no sangue $\geq 150$ , FENO $\geq 20$ ppb ou ambos          | Sim                               | Sim<br>*único recomendado pelo GINA na corticodependência<br>Independente dos biomarcadores | Sim                   | Sim                    | Dermatite atópica<br>RSCcPN Esofagite eosinofílica, Prurigo nodular, Urticária Crônica Espontânea.                                   |
| <b>Tezepelumabe</b>                         | Nenhum critério específico                                              | Sim                               | Sim                                                                                         | Sim                   | Sim                    | Maior eficácia quando eosinófilos no sangue, FENO ou ambos estão elevados; menor, mas significativa, quando biomarcadores são baixos |

### **Acesso aos Imunobiológicos para tratamento da asma grave**

#### **Anti-IgE (Omalizumabe)**

**Disponibilidade:** SUS e saúde suplementar (DUT 65.10)

**Critérios de Acesso:** Evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica in vitro E 2 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano OU 1 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de hospitalização no último ano OU uso contínuo de corticoide oral para controle da doença.

**Preditores de Resposta:** eosinófilos no sangue  $\geq 260$  células, FeNO  $\geq 20$  ppb, sintomas de alergia/atopia, início da asma na infância.

#### **Anti-IL5 (Mepolizumabe)**

**Disponibilidade:** SUS e Saúde suplementar (DUT 65.9).

**Critérios de Acesso:** Asma Grave Eosinofílica, 2 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano, OU 1 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de hospitalização no último ano. Pelo menos uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses, OU, em pacientes em uso contínuo ou recorrente de corticoide oral, pelo menos uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 150 células/microlitro nos



últimos 12 meses;

**Preditores de Resposta:** Eosinófilos elevados, exacerbações no último ano, início da asma na fase adulta, presença de rinossinusite crônica com polipose nasal

#### **Anti-IL5R (Benralizumabe)**

**Disponibilidade:** Saúde suplementar (DUT 65.9) e, recentemente, aprovado no SUS (aguarda atualização PCDT e nota técnica).

**Crítérios de Acesso:** Asma Grave Eosinofílica, 2 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano OU 1 ou mais exacerbações necessitando de hospitalização no último ano. Pelo menos uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses, OU, em pacientes em uso contínuo ou recorrente de corticoide oral, pelo menos uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 150 células/microlitro nos últimos 12 meses

**Preditores de Resposta:** Eosinófilos elevados, exacerbações no último ano, início da asma na fase adulta, presença de rinossinusite crônica com polipose nasal.

#### **Anti-IL4R/IL-13 (Dupilumabe)**

**Disponibilidade:** Saúde suplementar (DUT 65.10 e 65.9) e, recentemente, aprovado no SUS (aguarda atualização PCDT e nota técnica).

**Crítérios de Acesso:** Asma Alérgica e/ou Eosinofílica Grave, prick test positivo ou IgE específica, ou eosinófilos periféricos  $\geq 300$  células. 2 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano, OU 1 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de hospitalização no último ano. Pelo menos uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses, OU, em pacientes em uso contínuo ou recorrente de corticoide oral, pelo menos uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 150 células/microlitro nos últimos 12 meses

**Preditores de Resposta:** Eosinófilos elevados, FeNO alto, presença de rinossinusite crônica com polipose nasal, dermatite atópica, esofagite eosinofílica.

#### **Anti-TSLP (Tezepelumabe)**

**Disponibilidade:** Apenas pela Saúde suplementar (DUT 65.10 e 65.9)

**Crítérios de Acesso:** Asma Grave Alérgica: Evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica in vitro E 2 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano OU 1 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de hospitalização no último ano OU uso contínuo de corticoide oral para controle da doença.

Para Asma Grave Eosinofílica, 2 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano, OU 1 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de hospitalização\* no último ano. Pelo menos uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses, OU, em pacientes em uso contínuo ou recorrente de corticoide oral, pelo menos uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 150 células/microlitro, nos últimos 12 meses;

**Preditores de Resposta:** Eosinófilos elevados, FeNO alto.



**Tabela 5. Critérios de escolha dos imunobiológicos considerando as características clínicas e fenotipagem do paciente**

|                                | Omalizumabe                          | Mepolizumabe                          | Benralizumabe                                      | Dupilumabe                                                                                   | Tezepelumabe     |
|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Idade (anos)                   | ≥ 6                                  | ≥ 6                                   | ≥ 18                                               | ≥ 6                                                                                          | ≥ 12             |
| Via de administração           | subcutânea                           | subcutânea                            | subcutânea                                         | subcutânea                                                                                   | subcutânea       |
| Apresentação (mg/mL)           | 75 e 150                             | 100                                   | 30                                                 | 200 e 300                                                                                    | 210              |
| Doses (mg)                     | depende do peso e dosagem IgE sérica | 100<br>*dose diferente quando < 40 kg | 30                                                 | avaliar dose de ataque e manutenção de acordo com comorbidades, corticod dependência e idade | 210              |
| Frequência de aplicação        | 2 a 4 semanas                        | a cada 28 dias                        | 3 doses a cada 4 semanas<br>Após, a cada 8 semanas | a cada 2 semanas<br>*intervalo diferente para crianças                                       | a cada 4 semanas |
| Eosinófilos (células/ $\mu$ L) | -                                    | ≥ 150                                 | ≥ 300                                              | ≥ 150<br>e/ou FeNo ≥ 25                                                                      | -                |
| IgE sérica (UI/mL)             | 30 a 1500                            | -                                     | -                                                  | -                                                                                            | -                |

### Resposta ao tratamento com imunobiológicos

Após o início de terapia imunobiológica, recomenda-se avaliar a resposta após 4 meses, podendo estender-se para 6-12 meses em alguns casos. Em caso de resposta negativa, considerar a troca ou interrupção do imunobiológico.

### Bibliografia

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025. <https://ginasthma.org>

Albuquerque ALP, Berton DC, Ferreira EVMAC, Queiroga-Júnior FJP, Santana ANC, Wong BMS, et al. Novas recomendações de espirometria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – atualização 2024. J Bras Pneumol. 2024;50(6):e20240169. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20240169>

Couillard S, Jackson DJ, Pavord ID, Wechsler ME. Choosing the Right Biologic for the Right Patient With Severe Asthma. Chest. 2025 Feb;167(2):330-342. doi: 10.1016/j.chest.2024.08.045. Epub 2024 Sep 6. PMID: 39245321.