



Asma: uma revisão sobre a fisiopatologia e as novas abordagens terapêuticas

Asthma: a review of the pathophysiology and the new therapeutic approaches

Asma: una revisión de la fisiopatología y nuevos enfoques terapéuticos

Ana Clara Ferreira Segato¹, Luan Linhares de Azeredo Coutinho¹, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho^{1,2}.

RESUMO

Objetivo: Descrever a fisiopatologia da asma correlacionando-a com as novas abordagens terapêuticas. **Revisão bibliográfica:** A asma é uma doença inflamatória crônica de caráter heterogêneo cuja manifestação relaciona-se não apenas à quadros atópicos, mas também à fatores como infecções das vias aéreas, envelhecimento e sobrepeso. Apesar da existência de diferentes mecanismos fisiopatológicos alérgicos e não alérgicos, os sintomas da asma comumente se manifestam na forma de dispneia, sibilância e tosse. A inflamação crônica das vias aéreas é mediada por células e moléculas pró-inflamatórias da imunidade inata e componentes da imunidade adaptativa tais como os linfócitos T CD3+CD4+ (Th1, Th2, Th17). O diagnóstico se dá através da correlação clínica com provas de avaliação da função pulmonar. O tratamento convencional da asma baseia-se no uso de broncodilatadores e corticoides inalatórios. Entretanto, existe uma parcela de pacientes asmáticos cujas exacerbações da doença não são controladas por tais medicamentos. Para esses, é necessário introduzir uma terapia individualizada, avaliando a endotipagem e o uso de terapias biológicas e imunoterapia. **Considerações finais:** A fisiopatologia da asma está relacionada à ativação do sistema imune, desse modo, compreender seus endótipos, bem como instituir um tratamento baseado no conhecimento dos mecanismos imunopatológicos, são essenciais para a oferta de uma conduta eficaz.

Palavras-chave: Asma, Fisiopatologia, Tratamento, Imunoterapia, Terapias biológicas.

ABSTRACT

Objective: To describe the physiopathology of asthma correlating it with new therapeutic approaches. **Literature review:** Asthma is a chronic inflammatory disease of heterogeneous nature whose manifestation is related not only to atopic conditions but also to factors such as airway infections, aging, and overweight. Despite the existence of different allergic and non-allergic physiopathological mechanisms, asthma symptoms commonly manifest as dyspnea, wheezing, and cough. Chronic airway inflammation is mediated by pro-inflammatory cells and molecules of innate immunity and components of adaptive immunity such as CD3+CD4+ T lymphocytes (Th1, Th2, Th17). Diagnosis is achieved through clinical correlation with pulmonary function tests. Conventional asthma treatment is based on the use of bronchodilators and inhaled corticosteroids. However, there is a subset of asthmatic patients whose disease exacerbations are not controlled by such medications. For these patients, it is necessary to introduce individualized therapy, evaluating endotyping and the use of biological therapies and immunotherapy. **Final considerations:** The physiopathology of asthma is related to the activation of the immune system; thus, understanding its endotypes and instituting treatment based on knowledge of immunopathological mechanisms are essential for providing effective management.

Keywords: Asthma, Physiopathology, Treatment, Immunotherapy, Biological therapies.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia - Goiás.

² Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia - Goiás.

RESUMEN

Objetivo: Describir la fisiopatología del asma correlacionándola con los nuevos enfoques terapéuticos.

Revisión bibliográfica: El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter heterogéneo cuya manifestación se relaciona no solo con cuadros atópicos, sino también con factores como infecciones de las vías respiratorias, envejecimiento y sobrepeso. A pesar de la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos alérgicos y no alérgicos, los síntomas del asma comúnmente se manifiestan en forma de disnea, sibilancias y tos. La inflamación crónica de las vías respiratorias está mediada por células y moléculas proinflamatorias de la inmunidad innata y componentes de la inmunidad adaptativa, como los linfocitos T CD3+CD4+ (Th1, Th2, Th17). El diagnóstico se realiza mediante correlación clínica con pruebas de evaluación de la función pulmonar. El tratamiento convencional del asma se basa en el uso de broncodilatadores y corticoides inhalados. Sin embargo, hay un grupo de pacientes asmáticos cuyas exacerbaciones de la enfermedad no están controladas por dichos medicamentos. Para estos pacientes, es necesario introducir una terapia individualizada, evaluando la endotipificación y el uso de terapias biológicas e inmunoterapia. **Consideraciones finales:** La fisiopatología del asma está relacionada con la activación del sistema inmunológico, por lo tanto, comprender sus endotipos y establecer un tratamiento basado en el conocimiento de los mecanismos inmunopatológicos son esenciales para ofrecer una gestión eficaz.

Palabras-clave: Asma, Fisiopatología, Tratamiento, Inmunoterapia, Terapias biológicas.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica imunomediada, inflamatória e que apresenta mecanismos fisiopatológicos complexos. Acomete estimadamente 241 milhões de pessoas ao redor do mundo, caracterizada por inflamação, hiperresponsividade e remodelamento das vias aéreas, processo que leva a sintomas respiratórios como tosse, sibilância, aperto no peito e limitação do fluxo de ar, quadro que, normalmente, varia em tempo e intensidade, o que, conseqüentemente, pode dificultar o diagnóstico e o tratamento (KURUVILLA EM, et al., 2018; STERN J, et al., 2020; LOEWENTHAL L e MENZIES-GOW A, 2022).

Historicamente, subdivide-se a asma em dois principais fenótipos: alérgica e não-alérgica. A primeira tende a ter seu início na infância e tem seu quadro mediado pela produção de citocinas, o que resulta em inflamação eosinofílica, hiperplasia de células caliciformes, hiperresponsividade brônquica e produção de Imunoglobulina E (IgE). A forma não-alérgica, por sua vez, geralmente se inicia mais tardiamente e está associada a fatores como a imunossenescência aliada a infecções virais e o sobrepeso/obesidade (LOEWENTHAL L e MENZIES-GOW A, 2022; HIRANO T e MATSUNAGA K, 2018; YUAN Y, et al., 2018). O diagnóstico clínico da asma baseia-se em uma combinação de sintomas respiratórios, como sibilância, dispneia, aperto torácico e/ou tosse, e limitação variável das vias aéreas expiratórias. Para fins de identificação empírica da obstrução do fluxo aéreo, a espirometria com broncodilatador é o exame de escolha, uma vez que uma normalização do quadro obstrutivo ou um grande aumento (> 400ml) no Volume Expiratório Forçado (VEF1) após broncodilatação favorece uma determinação precisa da doença (ROTHER T, et al., 2018).

Dentro das diretrizes, na abordagem terapêutica padrão da asma, faz-se uso de medicamentos inalatórios combinados, sendo os principais os broncodilatadores β_2 -agonistas e os corticoides. No entanto, nos países de baixa renda, a disponibilidade e/ou acessibilidade desses medicamentos é precária. E a terapêutica empregada é, normalmente, desatualizada, o que justifica a grande morbimortalidade pela doença (MORTIMER K, et al., 2022). Para além dessa perspectiva, a asma grave de origem alérgica já possui atualmente terapêuticas modernas autorizadas pelas agências reguladoras. O primeiro medicamento biológico aprovado foi o Omalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE. Esse fármaco é muito eficaz na prevenção de todas as ações biológicas exercidas pela IgE ao nível das células imunológicas e estruturais das vias aéreas (PELAIA C, et al., 2022).

Não obstante, tratamentos ainda mais atuais envolvendo, por exemplo, bloqueio de receptores de IL-5 e IL-4/IL-13 já possuem uma base de estudo substancial em relação aos seus efeitos positivos nos quadros de exacerbação da asma, bem como na qualidade de vida dos pacientes (PELAIA C et al., 2022). Nesse sentido, com o avanço das abordagens terapêuticas, associado à supracitada prevalência da doença e precariedade em seu manejo, é de suma relevância descrever os tratamentos atuais e suas aplicabilidades. Com base

nessa exposição, esta revisão abordará os principais aspectos fisiopatológicos da asma, a sistematização dos tratamentos atuais e as indicações do uso das terapias.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fatores de risco para Asma

Dentre os inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento e exacerbação da asma, destacam-se a predisposição genética e o histórico familiar, bem como, durante a infância, a exposição a alérgenos e poluentes no ar. Com o avançar da idade, fatores como a obesidade e a imunossenescência ganham destaque (MILLER RL, et al., 2021; SOMA T e NAGATA M, 2022). O histórico familiar positivo para asma, alergias e atopia aumenta, principalmente em crianças até 5 anos de idade com quadro sintomatológico característico, a probabilidade da presença do fenótipo da asma alérgica (Global Initiative for Asthma - GINA, 2023). Não obstante, a herdabilidade da doença é estimada entre 60% e 80% (SUN Y, et al., 2023).

Estudos apontam que uma menor sujeição a antibioticoterapia na infância correlaciona-se a uma menor incidência de asma. Nesse sentido, a composição da microbiota é também apontada como fator de risco para exacerbação da doença, com a presença nasal do gênero *Moraxella*, associada a maiores agudizações do quadro quando comparada às microbiotas dominadas pelos gêneros *Staphylococcus* ou *Corynebacterium* (MILLER RL, et al., 2021).

Classificação da Asma

A asma pode ser classificada de acordo com os fatores desencadeantes, de acordo com a idade de início, com a gravidade e o controle da doença (MILLER RL, et al., 2021; SOMA T e NAGATA M, 2022; GINA, 2023). Com relação a idade dos pacientes acometidos pela asma, é possível subdividi-la em: Early Onset Asthma (EOA) - de início precoce – e Late Onset Asthma (LOA) - de início tardio. Os dois grupos possuem, dentro de si, diferentes apresentações clínicas, fenótipos, mecanismos fisiopatológicos e endótipos (KURUVILLA EM, et al., 2018).

A EOA é, na maioria dos casos, associada à atopia, ocorrendo concomitantemente à um histórico de rinite alérgica, dermatite atópica e exposição à alérgenos na infância. Em contraponto, além de apresentar início apenas na vida adulta, a LOA correlaciona-se com inúmeros possíveis fatores não-alérgicos desencadeantes, como obesidade, tabagismo, infecções de vias aéreas e exposição à poluentes ocupacionais e ambientais (HAMILTON D e LEHMAN H, 2019). A identificação dos endótipos da asma envolve a análise de critérios tais como: fisiopatologia, aspectos genéticos, epidemiologia, características clínicas, perfil de resposta imune, aspectos histopatológicos e resposta ao tratamento (PIZZICHINI MMM, et al., 2020).

No que tange à via molecular fisiopatológica, subdivide-se a asma em dois principais endótipos: T2-alto e T2-baixo, os quais descrevem diferentes perfis imunológicos de resposta imune celular associados aos diferentes fenótipos da doença. A endotipagem de pacientes asmáticos é a chave para um tratamento de precisão com terapias biológicas que atuam diretamente na imunopatologia subjacente (KURUVILLA EM, et al., 2018; GANS DM e GAVRILOVA T, 2019). As características clínicas observáveis da asma são utilizadas para a definição dos diferentes fenótipos da doença. Envolve as manifestações clínicas observadas nos indivíduos sem que haja uma relação direta com a sua fisiopatologia subjacente (PIZZICHINI MMM, et al., 2020). Apesar de compartilharem uma sintomatologia semelhante, os pacientes podem responder de maneiras diferentes à mesma terapêutica, o que exalta a importância da identificação do mecanismo imunopatológico envolvido (KURUVILLA EM, et al., 2018).

A Fisiopatologia/Imunopatologia da Asma

A asma é uma doença imunomediada, inflamatória, caracterizada por obstrução das vias aéreas em associação com o estreitamento do diâmetro do lúmen destas vias. Uma das principais razões para esse estreitamento é a inflamação crônica na parede das vias aéreas, acompanhada de extravasamento plasmático, edema e influxo de células inflamatórias, como eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, macrófagos e mastócitos. Sabe-se que a inflamação crônica das vias aéreas pode ser induzida por fatores como alérgenos,

hormônios, obesidade, infecções, tabagismo, exercícios, eosinofilia sistêmica, ar frio e mutações genéticas, o que pode acarretar em uma hiperresponsividade brônquica (LAMBRECHT NB, et al., 2019; GANS DM e GAVRILOVA T, 2019).

A asma é caracterizada por broncoconstrições episódicas e reversíveis, secundária a inflamação da via aérea superior, as quais causam dispneia e sibilância crônica que repercutem diretamente na vida diária do paciente (LAMBRECHT NB, et al., 2019; KHALAF K, et al., 2019). A fisiopatologia de como os fatores etiopatogênicos induzem mudanças estruturais permanentes nos vários endótipos de asma ocorre através de uma combinação de respostas imunes mediadas por linfócitos T CD3+CD4+ auxiliares (*helper*) 1 (Th1), 2 (Th2) e 17(Th17), além da predisposição genética subjacente (Figura 1) (GANS DM e GAVRILOVA T, 2019).

A inflamação alérgica, de perfil Tipo 2-alto (endótipo eosinofílico), é comandada pelos linfócitos T auxiliares 2, do inglês: *helper T lymphocytes 2* (Th2), os quais secretam, especialmente, as citocinas Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-5 (IL-5), Interleucina-9 (IL-9) e Interleucina-13 (IL-13) que colaboram para ativação de linfócitos B e produção de IgE. Em oposição, o perfil Tipo 2-baixo (endótipo não eosinofílico), não alérgico, é caracterizado por liberação endotelial/epitelial das citocinas Interleucina-1 β (IL-1 β) e Interleucina-6 (IL-6), as quais criam um ambiente onde há indução de linfócitos Th1 e Th17, que contribuem para o recrutamento de neutrófilos para o microambiente tecidual inflamatório (KHALAF K, et al., 2019; HAMMAD H e LAMBRECHT NB, 2021).

Sabe-se que a barreira epitelial das vias aéreas é estrutural e funcionalmente comprometida na asma, sendo que a permeabilidade aumentada é maior na asma grave em comparação com a leve, e não há diferenças entre a asma alérgica e não alérgica (HELLINGS PW e STEELANT B, 2020; HEIJINK IH, et al., 2020). O aumento na permeabilidade epitelial leva a um maior acesso de partículas ao compartimento submucoso e à circulação sistêmica, permitindo que componentes internos, ambientais e/ou alergênicos acessem células imunes inatas submucosas e vasos sanguíneos, resultando em sensibilização e resposta pró-inflamatória da mucosa, com reparo anormal das vias aéreas brônquicas, hiperreatividade e remodelamento (HEIJINK IH, et al., 2020).

Tradicionalmente, a asma era considerada uma doença mediada por eosinófilos, caracterizada pela superexpressão e ativação de linfócitos Th2. Entretanto, estudos revelaram que também existe uma forma de asma neutrofílica, com envolvimento concomitante de linfócitos Th17. Ademais, células linfóides inatas do tipo 2 – do inglês *innate lymphoid cells type 2* (ILC2s) - e basófilos também poderiam provocar inflamação eosinofílica associada em subgrupos de pacientes asmáticos (KHALAF K, et al., 2019; GANS DM e GAVRILOVA T, 2019), a resposta Th1 é ativada tipicamente em infecções, principalmente em infecções virais, as quais estimulam a secreção da citocina Interferon- γ (IFN- γ) e da Interleucina-27 (IL-27), envolvidas na eliminação de vírus e na inflamação das vias aéreas (GANS DM e GAVRILOVA T, 2019).

As células Th17 produzem IL-17 e IL-22, que induzem a remodelação das vias aéreas da asma. A IL-17 promove a infiltração neutrofílica das vias aéreas e induz a transição morfológica epitelial para mesenquimal das vias aéreas, enquanto a IL-22 aumenta a massa muscular lisa desta via (KHALAF K, et al., 2019; GANS DM e GAVRILOVA T, 2019; HAMMAD H e LAMBRECHT NB, 2021). As células T reguladoras (Linfócitos T CD4+CD25+FoxP3+) suprimem tanto a resposta Th1 quanto a resposta Th2, apresentam um papel importante na regulação da inflamação alérgica na asma (HAMMAD H e LAMBRECHT NB, 2021; LAMBRECHT NB, et al., 2019). Um resumo da relação entre os principais componentes imunológicos com os mecanismos patogênicos envolvidos na asma é apresentado no **Quadro 1**, a seguir.

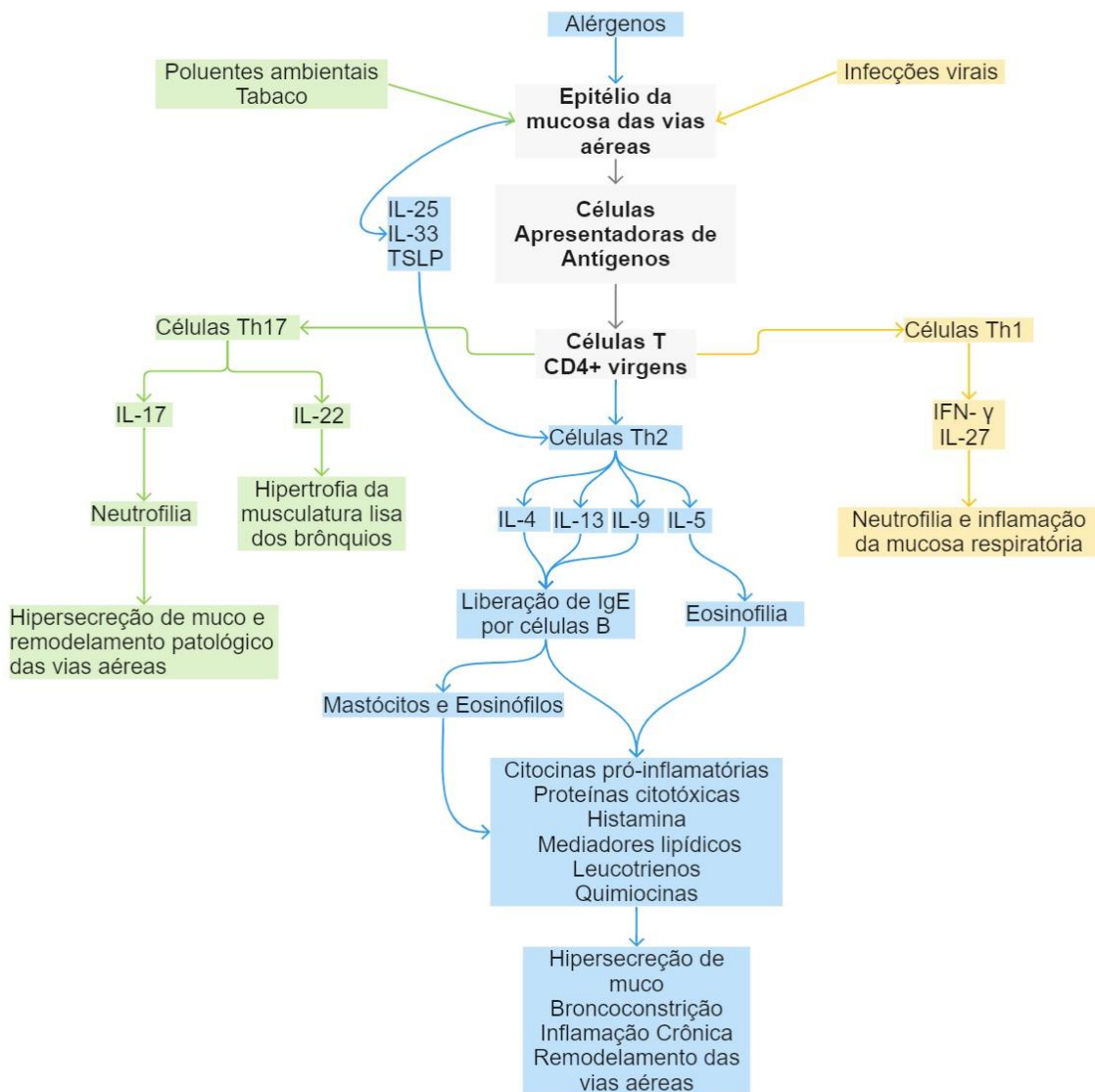
Quadro 1 - Relação entre os elementos imunológicos e o mecanismo patológico envolvido na Asma.

Elemento do Sistema Imune	Mecanismo imunológico
Células Epiteliais (Mucosa respiratória)	
Reconhecimento de antígenos (alérgenos, partículas poluentes atmosféricas); Produção de citocinas pró-inflamatórias (Interleucina-1/IL-1, Interleucina-25/IL-25, Interleucina-33/IL-33, Linfopietina Estromal Tímica/TSLP, Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Macrófagos/GM-CSF) e quimiocinas (CCL17 e CCL22, MCP1, MCP3, Eotaxinas); Recrutamento de células da imunidade inata para o local de exposição ao antígeno (Eosinófilos, Basófilos, Neutrófilos, Células Linfoides Inatas/ILCs, Células Dendríticas); Citocinas secretadas ativam Células Dendríticas (CDs), contribuindo para migração das CDs para os órgãos linfoides secundários regionais e estimulando a ativação de células T.	
Células Apresentadoras de Antígenos (APCs)	
Reconhecem, capturam e apresentam antígenos (alérgenos ou não) para os Linfócitos T auxiliares (CD3+CD4+); Exposição das Células Dendríticas (CDs) a antígenos e citocinas secretadas pelo epitélio da mucosa respiratória ativam as CDs; As respostas por Linfócitos Th2 nos pulmões são iniciadas mediante a ativação linfocitária por CDs convencionais; CDs expostas a citocinas do epitélio precisam migrar do tecido pulmonar para os linfonodos, controladas por quimiocinas e citocinas; CDs derivadas de monócitos produzem quimiocinas atraindo células Th2 e eosinófilos para os pulmões; CDs convencionais tipo 1 (cDC1s) estão envolvidas no acúmulo de eosinófilos no pulmão após exposição a alérgenos.	
Eosinófilos	
Na asma Th2-alto, eosinófilos são recrutados para o pulmão e ativados por Interleucina-5 (IL-5) das células Th2; Eosinófilos ativados exercem efeitos biológicos no pulmão através de citocinas pró-inflamatórias, proteínas citotóxicas, mediadores lipídicos e quimiocinas; Contribuem para a metaplasia de células calciformes; Inflamação persistente associada a eosinófilos causa danos contínuos às células estruturais do pulmão; Liberação de proteínas citotóxicas dos grânulos dos eosinófilos induz danos teciduais; Eosinófilos ativados próximos aos nervos das vias aéreas alteram o tônus dos nervos e promovem hiperresponsividade brônquica.	
Mastócitos	
Ligação cruzada de duas moléculas de IgE interagindo com o alérgeno ativa mastócitos; Mastócitos liberam mediadores pré-formados como histamina e proteases neutras; Produzem mediadores lipídicos e citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13); Interação IgE-mastócitos causa resposta alérgica com recrutamento celular e aumento da permeabilidade vascular; Nas vias aéreas, mastócitos próximos às glândulas submucosas liberam prostaglandina D2 (PGD2), leucotrieno C4 (LTC4), IL-4 e IL-13, desencadeando hiperprodução de muco; Contribuem para hiperresponsividade brônquica e hiperplasia/hipertrofia da musculatura lisa.	
Linfócitos B e IgE	
Células Th2 geradas nos linfonodos interagem com células B nas vias aéreas; Sob influência de citocinas Th2 (IL-4 e IL-13), células B preferencialmente produzem IgE; Produção de IgE ocorre nos órgãos linfoides secundários e na mucosa pulmonar de pacientes com asma; Células musculares lisas respondem à IgE produzindo citocinas, quimiocinas, proliferando e contraindo, contribuindo para hiperresponsividade brônquica; IgE pode se ligar ao receptor FcεRI nas CDs facilitando apresentação do alérgeno aos linfócitos Th2 de memória; Apresentação de alérgenos mediada por IgE diminui limiar para respostas Th2 específicas, aumentando produção de IgE específica; Círculo vicioso contribui para mecanismos patogênicos da asma; IgE pode se ligar às CDs plasmocitoides, reduzindo sinalização de IFN tipo I intracelular, impactando encontros com vírus respiratórios.	
Linfócitos Th1	
A resposta Th1 é tipicamente ativada em infecções, particularmente infecções por vírus; Linfócitos Th1 regulam positivamente o Interferon-γ (IFN- γ) e a interleucina 27 (IL-27), que auxiliam na eliminação do patógeno, mas também estão envolvidos na inflamação das vias aéreas; Sob a influência de citocinas inflamatórias as células Th1 são induzidas e contribuem para o recrutamento e ativação de neutrófilos; Os neutrófilos ativados liberam fatores como elastase neutrofílica e mieloperoxidase, que induzem danos às células epiteliais e contribuem para o aumento da produção de muco.	
Linfócitos Th2	
As CDs nas vias aéreas apresentam alérgenos inalados para células T CD4+ virgens, que ativam a produção de células Th2; As células Th2 liberam citocinas Th2 incluindo: IL-4, IL-5, IL-9 e IL13; IL-4, IL-9 e IL-13 estimulam as células B a liberar IgE; A IgE instiga a degranulação dos mastócitos e a liberação de mediadores pró-inflamatórios (histamina e leucotrienos) causando broncoconstrição; Esses mecanismos são perpetuados por citocinas como IL-25, IL-33 e TSLP; A IL-25 induz a expressão de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, enquanto a IL-33 ativa as CDs para produzirem IL-5 e IL-13; A IL-5 é importante para a manutenção dos eosinófilos, enquanto a IL-9 e a IL-13 contribuem para a produção de muco.	
Linfócitos Th17	
Está relacionada com respostas imunes durante infecções das vias aéreas; Produzem, especialmente, a IL-17 e a IL-22, que induzem a remodelação das vias aéreas da asma; Sob a influência de citocinas inflamatórias as células Th17 são ativadas e contribuem para o recrutamento e ativação de neutrófilos; A IL-17 promove a infiltração neutrofílica das vias aéreas e induz a transição morfológica epitelial para mesenquimal das vias aéreas, enquanto a IL-22 aumenta a massa muscular lisa desta via.	

Elemento do Sistema Imune	Mecanismo imunológico
Linfócitos T CD4+ Foliculares	
Linfócitos T CD4+ foliculares (Tfh) se proliferam no processo de patogênese da asma; A IL-21 é liberada principalmente pelos Tfh; A IL-21 combina-se com o seu receptor correspondente na superfície dos Tfh ou das células B, aumentando assim a expressão da IL-21 por função autócrina; A IL-21 está envolvida na proliferação, desenvolvimento e eficácia dos Tfh; A ativação exacerbada dos Tfh pode levar à produção aumentada de IgE devido à ativação de células B, contribuindo para a inflamação crônica observada na asma.	
Citocinas pró-inflamatórias	
Interferon- γ e IL-27 estão relacionadas à resposta Th1, e contribuem para a inflamação das vias aéreas; A IL-25, IL-33 e TSLP regulam positivamente a resposta Th2, a qual produz IL-5, IL-9, IL-13 e IL-4; A IL-5 estimula a eosinofilia; A IL-9 e IL-13 contribuem para a produção de muco; A IL-13 também estimula as células B a produzirem e liberarem IgE, que atua nos mastócitos; Linfócitos Th17 produzem IL-17 e IL-22; A IL-17 está relacionada com a neutrofilia, enquanto a IL-22 contribui para a hipertrofia e hiperplasia do tecido muscular liso respiratório.	

Fonte: Segato ACF, et al., 2024. Fundamentado em: Hammad H e Lambrecht BD, 2021; Khalaf K, et al., 2019; Gans D e Gavrilova T, 2019; Fang I, et al., 2020.

Figura 1 - Representação esquemática da Imunopatologia da Asma
Imunopatologia da Asma



Nota: Imagem construída por meio do software Miro Team Microsoft. **Fonte:** Segato ACF, et al., 2024. Fundamentado em: Hammad H E Lambrecht BD, 2021; Khalaf K, et al., 2019; Gans D e Gavrilova T, 2019; Fang I, et al., 2020.

Diagnóstico e Quadro Clínico da Asma

Baseia-se, inicialmente, no reconhecimento de suas manifestações clínicas típicas: sibilância, dispneia, tosse e/ou aperto no peito. Além disso, a correlação dessa sintomatologia com determinados fatores agravantes aumenta a probabilidade de identificação da doença. Concomitantemente à essa apresentação característica, é comum que o quadro piore à noite, varie em tempo e intensidade entre crises e seja exacerbado pelo exercício, infecções virais, mudanças no clima e exposição à alérgenos ou poluentes (WANG R et al., 2021).

A tríade clínica clássica da asma é inespecífica, portanto, os diagnósticos diferenciais não devem ser descartados. A tosse persistente, de maneira isolada, pode estar associada à doença do refluxo gastroesofágico, sinusite crônica e disfunção das cordas vocais. Ademais, em pacientes com histórico de tabagismo de longa data, é importante considerar a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (ROTHE T et al., 2018). Empiricamente, é possível documentar a variabilidade excessiva da função pulmonar através da espirometria com prova broncodilatadora. A positividade da prova baseia-se em um aumento do VEF1 – Volume Expiratório Forçado em 1 segundo - pós-broncodilatador maior que 12% do previsto em crianças, e maior que 12% e 200ml em adultos. A obtenção de uma prova positiva indica obstrução reversível de vias aéreas inferiores, sugestiva de asma (GINA, 2023).

Tratamentos para Asma

Inicialmente, é necessário que todos os pacientes diagnosticados com asma adotem a terapia não farmacológica, que se baseia no controle ambiental, cessação do tabagismo, minimização do uso de anti-inflamatórios não esteroidais e beta-bloqueadores e o manejo de comorbidades, como obesidade e doença do refluxo gastroesofágico (PIZZICHINI MMM, et al., 2020).

A base farmacológica do tratamento de primeira linha da asma são os corticosteroides inalatórios (ICS), sendo os principais disponíveis no Brasil a budesonida, beclometasona, fluticasona e mometasona. A associação em dose baixa de um desses ativos com o formoterol, um β -agonista de longa duração (LABA), em uso sob demanda, define a etapa 1 do tratamento da asma leve (PIZZICHINI MMM, et al., 2020; GINA, 2023). As principais etapas do tratamento convencional de primeira linha da asma são apresentadas no (Quadro 2), a seguir.

Quadro 2 - Resumo do Tratamento de Controle de primeira linha da Asma

Etapas do tratamento convencional de primeira linha da asma	
Etapa 1	ICS em baixa dose + formoterol sob demanda
Etapa 2	ICS em baixa dose + formoterol sob demanda
Etapa 3	ICS em baixa dose + formoterol aspiração fixa diária de 1 jato; ICS em baixa dose + formoterol sob demanda.
Etapa 4	ICS em dose média + formoterol aspiração fixa diária de 2 jatos; ICS em dose baixa + formoterol sob demanda.
Etapa 5	ICS em dose alta + formoterol + LAMA*; ICS em dose baixa + formoterol sob demanda; Avaliar uso de terapias anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL4/4R.

Nota: Antagonista muscarínico de longa duração. **Fonte:** Segato ACF, et al., 2024. Fundamentado de *Global Initiative for Asthma* (GINA), 2023.

Manejo da Asma Grave

A asma grave é caracterizada por exacerbações frequentes em uso de alta dose de corticoide inalatório associado à uma segunda terapia de controle, como os corticosteroides sistêmicos. Apesar da maioria dos pacientes com asma grave apresentarem boa resposta terapêutica ao uso de corticosteroides orais, seus efeitos adversos a curto e longo prazo limitam sua utilização crônica no manejo da doença (SCHOETTLER N e STREK EM, 2019). Atualmente, o manejo preconizado para asma grave é a terapia tripla com corticoide inalatório (ICS), β -agonista de longa duração (LABA) e antagonista muscarínico de longa duração (LAMA), uma vez que a adição do brometo de tiotrópio - um LAMA – comprovadamente melhora a função pulmonar e reduz o número de exacerbações da doença (CHUNG KF, et al., 2022).

Na ocasião de exacerbações mantidas apesar do uso da terapia tripla e/ou altas doses de corticosteroides orais, é necessário identificar a resposta imune associada ao fenótipo da asma grave, através da endotipagem, e introduzir os imunobiológicos na abordagem terapêutica. O uso da terapia biológica é capaz não só de mitigar consideravelmente as crises, mas também reduzir o remodelamento patológico das vias aéreas e o declínio da função pulmonar (VARRICCHI G, et al., 2022).

Terapia biológica

A aplicação da terapia biológica na asma grave depende de sua endotipagem através do uso de biomarcadores. O endótipo T2-alto é caracterizado por eosinofilia sistêmica e no escarro, maiores níveis séricos de IgE e das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 e por Fração exalada de Óxido Nítrico (FeNO) igual ou superior a 30 ppb. A presença combinada desses biomarcadores em um paciente com asma alérgica grave aponta para uma boa resposta terapêutica ao imunobiológico Omalizumabe (LOUREIRO CC, et al., 2018). Vários medicamentos biológicos dirigidos a moléculas inflamatórias mediadas pelo perfil de resposta imune Th2 foram aprovados para o tratamento da asma cujo controle não é possível com uso da terapia convencional de primeira linha maximizada. Além do Omalizumabe, há também outros medicamentos em uso tais como o Dupilumabe, o Benralizumabe, Mepolizumabe e o Reslizumabe (GINA, 2023; AGACHE I, et al., 2020) (Quadro 3).

Quadro 3 - Principais tipos de imunobiológicos, suas características e funções no tratamento da Asma.

Tipo de Imunobiológico	Características	Funções
Omalizumabe	Anticorpo IgG1-κ monoclonal humanizado anti-IgE	Une-se a fração Fc da IgE e inibe sua ligação com os receptores FcεRI nos mastócitos, basófilos e células dendríticas, limitando a liberação de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) por estas células.
Dupilumabe	Anticorpo IgG4 monoclonal humanizado anti subunidade α dos receptores de IL-4	Liga-se a subunidade α do receptor de IL-4, comum aos complexos de receptores de IL-4 e IL-13, inibindo a atuação dessas citocinas em leucócitos e células teciduais.
Benralizumabe	Anticorpo IgG1-κ monoclonal humanizado anti subunidade α dos receptores de IL-5 de eosinófilos e basófilos	Liga-se a subunidade α do receptor de IL-5 em eosinófilos e basófilos, e se une, através do fragmento Fc, ao receptor FcγRIIIa para IgG expresso em células Natural Killer (NK), macrófagos e neutrófilos, gerando destruição de eosinófilos e basófilos, via Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo (ADCC).
Mepolizumabe	Anticorpo IgG1-κ monoclonal humanizado anti-IL5	Inibe a ligação da citocina IL-5 as subunidades α e βc de seus receptores em eosinófilos, inibindo sua maturação na medula.
Reslizumabe	Anticorpo IgG4-κ monoclonal humanizado anti-IL-5	Une-se a região de IL-5 responsável pela ligação da citocina ao seu receptor IL-5Rα, inibindo a sua interação com o seu receptor celular.

Fonte: Segato ACF, et al., 2024. Fundamentado em: Varricchi G, et al., 2022; Agache I, et al., 2020.

O uso dos anticorpos monoclonais Benralizumabe, Dupilumabe, Mepolizumabe, Omalizumabe e Reslizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave teve sua segurança testada em alguns estudos (ALHOSSAN A, et al., 2017; CHARLES D, et al., 2022). Normalmente, a resposta terapêutica ao biológico definida pelo clínico é avaliada por um período de 4 a 6 meses para a avaliação da sua eficácia. O Mepolizumabe demonstrou maior risco relativo para efeitos adversos, com alto grau de evidência, seguido do Benralizumabe e Reslizumabe, respectivamente. O Omalizumabe e Dupilumabe apresentaram o menor risco relativo para efeitos colaterais associados a seu uso (AGACHE I et al., 2020). Estudos apresentados, em uma revisão sistemática, mostraram efeitos positivos da terapia com Omalizumabe em pacientes com asma grave, incluindo melhorias no controle da asma, qualidade de vida e atividade física, ao mesmo tempo que reduziu o número de exacerbações e hospitalizações (MACDONALD KM et al., 2019).

A eficácia dos imunobiológicos anti-IL-5, testada em dois estudos (AGACHE I, et al., 2020; CHARLES D, et al., 2022), apresentou-se, relativamente heterogênea em um número limitado de pacientes. Em linhas gerais, o Mepolizumabe, Benralizumabe e Reslizumabe têm a capacidade de reduzir o número de exacerbações anuais e melhorar o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1). No entanto, o Benralizumabe teve um efeito sobre o VEF1 acima da Diferença Mínima Clinicamente Importante (MCID), enquanto o Mepolizumabe provocou uma alteração estatisticamente significativa que fica aquém da MCID (CHARLES D, et al., 2022).

Em contrapartida, o Omalizumabe tem sido utilizado por quase uma década em todo o mundo. Este tem evidenciado bons resultados acerca de seu uso no tratamento da asma moderada a grave. Uma meta-análise de 25 estudos observacionais publicada em 2017, revelou melhorias significativas no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), na qualidade de vida (QoL), no Teste de Controle da Asma (ACT), além de redução no uso de corticosteroides orais e inalados, diminuição nas exacerbações e hospitalizações (ALHOSSAN A, et al., 2017).

Apesar de todas as opções de biológicos disponíveis, ainda se faz necessário a sistematização do tempo de tratamento preconizado para cada imunobiológico e os biomarcadores necessários para avaliação da resposta terapêutica. Além disso, requer-se o aprimoramento do tratamento da asma perfil T2-baixo, visto que, atualmente, não existe terapia biológica disponível para esse subtipo da doença. Nesse sentido, estudo recente demonstrou que o Tezepelumabe reduziu exacerbações em pacientes independentemente da contagem de eosinófilos, abrindo possível caminho para o tratamento dos pacientes de endótipo Th2-baixo (MACDONALD KM, et al., 2019).

Imunoterapia

O diagnóstico molecular prévio a Imunoterapia Alergênica (ITA) é capaz de identificar sensibilizações a alérgenos específicos com relevância clínica, além de auxiliar na identificação de indivíduos sensibilizados a alérgenos menores ou de reatividade cruzada, os quais podem apresentar uma resposta imunológica desregulada (GINA, 2023; TABAR AI, et al., 2021). Isso possibilita uma definição mais precisa da composição da terapia para obtenção de benefícios clínicos expressivos.

A ampliação da imunoterapia individualizada é, portanto, uma evolução crucial que economiza aos pacientes o ônus de múltiplas terapias ou mudanças desnecessárias no estilo de vida, podendo melhorar a função pulmonar do paciente e o controle da asma (TABAR AI, et al., 2021). A ITA é capaz de induzir múltiplos mecanismos imunológicos celulares e moleculares que são ativados sequencialmente, levando à tolerância específica ao alérgeno, supressão da inflamação e melhora clínica da doença (PÁVON-ROMERO GF, et al., 2022; TABAR AI, et al., 2021).

A ITA - seja sublingual (SLIT) ou subcutânea (SCIT) - tem o potencial de modificar a progressão da doença alérgica ao induzir tolerância imunológica aos alérgenos, através da regulação de respostas mediadas por células T e B dependentes de IgE. Além disso, é capaz de suprimir a ativação de mastócitos, basófilos e eosinófilos (NOVAKOVA P, et al., 2019). A imunoterapia alérgeno-específica é o único tratamento capaz de alterar o curso natural da doença alérgica, pois envolve um aumento no número de células T reguladoras, as quais produzem TGF- β e IL-10, citocinas essenciais na imunomodulação (PÁVON-ROMERO GF, et al., 2022).

A SLIT tem apresentado resultados positivos em estudos que abordam qualidade de vida e redução do uso de medicamentos em comparação ao grupo controle (FORTESCUE R, et al., 2020; FULMALI A e KIMKOOL P, 2021). Nesse sentido, na asma alérgica induzida por ácaros domésticos - do inglês *House Dust Mite (HDM)* - a SLIT reduziu a necessidade de corticosteroides inalados e diminuiu a taxa de exacerbações agudas, portanto, foi aprovada para essas indicações na Europa (DURHAM SR e SHAMJI MH, 2023). Porém, não há evidências de segurança suficientes para respaldar seu uso no tratamento da asma alérgica grave, apesar disso, foi documentado que a SLIT provocou apenas efeitos adversos leves, o que é tranquilizador em relação ao seu uso no tratamento da asma leve a moderada (FORTESCUE R, et al., 2020; FULMALI A e KIMKOOL P, 2021). A SCIT envolve a administração de extratos de alérgenos em doses progressivamente maiores a fim de induzir a dessensibilização ou tolerância do paciente.

Na asma alérgica leve a moderada, a SCIT provocou redução de sintomas, bem como minimizou a hiperresponsividade das vias aéreas (GINA, 2023). Ademais, a adição da terapia subcutânea alérgeno-específica ao ácaro doméstico (HDM-SCIT) no tratamento convencional diminuiu a dose de corticosteroides inalatórios (ICS) e aprimorou a etapa de tratamento da asma. No que tange às reações adversas sistêmicas, incluindo anafilaxia, foram observadas em 0,2-0,4% das injeções e em 2-10% dos pacientes (NAKAGOME K e NAGATA M, 2021).

Nesse viés, pesquisas de novos adjuvantes - moléculas capazes de aprimorar a resposta imune - como o manano, um polissacarídeo derivado do *Saccharomyces cerevisiae*, visam melhorar a eficácia da Imunoterapia Alérgica, uma vez que sua conjugação com antígenos direciona os alérgenos para células dendríticas, promovendo a captação, internalização e ativação, estimulando a produção de anticorpos bloqueadores. Além disso, a glicoconjugação demonstra promover a geração de células dendríticas tolerogênicas, capazes de induzir a produção de células T reguladoras funcionais, oferecendo uma alternativa segura e eficaz, com menor probabilidade de efeitos adversos em comparação com adjuvantes convencionais (VIGORITTO MA e PRADEZ G, 2022).

Atualmente, o papel terapêutico da ITA na asma alérgica grave continua sendo um desafio, embora evidências tenham mostrado a eficácia da ITA específica para ácaros domésticos (HDM) nos sintomas e no uso de medicamentos, os dados disponíveis restringem-se a asma leve a moderada e são escassos para outros tipos de alérgenos (NOVAKOVA P, et al., 2019). Pesquisas adicionais utilizando escalas validadas, como o Questionário de Controle da Asma (QoL) são necessárias, além disso, a inclusão criteriosa nos estudos de participantes com asma grave e/ou não controlada é crucial para análise da eficácia, ocorrência de eventos adversos importantes e custo-benefício da imunoterapia (FORTESCUE R, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença inflamatória crônica heterogênea comum com a imunopatologia complexa. As dificuldades relacionadas ao seu manejo são agravadas pelo despreparo profissional na identificação da doença e sua fisiopatologia subjacente, contribuindo para uma morbimortalidade desproporcionalmente elevada. Os avanços no tratamento, como a Imunoterapia Alérgica e a Terapia Biológica emergem como opções promissoras para modificar o curso natural da doença. Contudo, a implementação ampla dessa abordagem individualizada através, dentre outros fatores necessários, do entendimento da comunidade médica acerca de suas aplicabilidades e indicações permanece um desafio. Nesse contexto, este artigo buscou efetuar um estudo sobre a fisiopatologia da asma, correlacionando-a com as novas abordagens terapêuticas com o objetivo de contribuir com a literatura médica.

REFERÊNCIAS

1. AGACHE I, et al. Efficacy and Safety of Treatment with Biologicals (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab and Reslizumab) for Severe Eosinophilic Asthma. A Systematic Review for the EAACI Guidelines - Recommendations on the Use of Biologicals in Severe Asthma. *Allergy*, 2020; 75(5): 1023–1042.
2. ALHOSSAN A, et al. Real-Life Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 2017; 5(5): 1362-1370.
3. CHARLES D, et al. Real-world Efficacy of Treatment with Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab and Reslizumab for Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2022; 52(5): 616–627.
4. CHUNG KF, et al. Characteristics, Phenotypes, Mechanisms and Management of Severe Asthma. *Chinese Medical Journal*, 2022; 135(10): 1141–1155.
5. DURHAM SR, SHAMJI MH. Allergen Immunotherapy: Past, Present and Future. *Nature Reviews Immunology*, 2023; 23(5): 317–28.
6. FANG L, et al. Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(3): 757.
7. FORTESCUE R, et al. Sublingual Immunotherapy for Asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 9(9): CD011293.
8. FULMALI A, KIMKOOL P. Is Sublingual Immunotherapy for Asthma Effective and Safe? *Clinical & Experimental Allergy*, 2021; 51(11): 1407–1409.
9. GANS DM, GAVRILOVA T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2020; 36: 118–127.

10. GINA (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Disponível em: GINA Main Report 2023 Front Cover (ginasthma.org). Acessado em: 8 de setembro de 2023.
11. HAMILTON D, LEHMAN H. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2020; 59(2): 160–174.
12. HAMMAD H, LAMBRECHT NB. The Basic Immunology of Asthma. 2021; 184(6): 1469–1485.
13. HEIJINK IH., et al. Epithelial Cell Dysfunction, a Major Driver of Asthma Development. *Allergy*, 2020; 75(8): 1902–1917.
14. HELLINGS PW, STEELANT B. Epithelial Barriers in Allergy and Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020; 145(6): 1499–1509.
15. HIRANO T, MATSUNAGA K. Late-onset asthma: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy*, 2018; 11: 19–27.
16. HUANG Y, QIU C. Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*, 2022; 10(18): 1023.
17. JAMES C, BERNSTEIN ID. Allergen Immunotherapy: An Updated Review of Safety. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2017; 17(1): 55–59.
18. KHALAF K, et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Seminars in Immunology*, 2019; 46: 101294.
19. KURUVILLA ME, et al. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2018; 56(2): 219–233.
20. LAMBRECHT NB, et al. The Cytokines of Asthma. *Immunity*, 2019; 50(4): 975–991.
21. LOEWENTHAL L, MENZIES-GOW A. FeNO in Asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2022; 43(5): 635–645.
22. LOUREIRO CC, et al. Omalizumab for Severe Asthma: Beyond Allergic Asthma. *BioMed Research International*, 2018; 1-11.
23. MACDONALD KM, et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Exp Rev Clin Immunol*. 2019; 15(5): 553-569.
24. MILLER RL, et al. Advances in Asthma: New Understandings of Asthma's Natural History, Risk Factors, Underlying Mechanisms, and Clinical Management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021; 148(6): 1430–1441.
25. MORTIMER K, et al. Asthma management in low and middle income countries: case for change. *European Respiratory Journal*, 2022; 60(3): 2103179.
26. NAKAGOME K, NAGATA M. Allergen Immunotherapy in Asthma. *Pathogens*, 2021; 10(11): 1406.
27. NOVAKOVA P, et al. Allergen Immunotherapy in Asthma: Current Evidence. *Journal of Asthma*, 2019; 58(2): 223–230.
28. PAVÓN-ROMERO GF, et al. Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells*, 2022; 11(2): 212.
29. PELAIA C, et al. Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes. *Biomedicines*, 2022; 10(5): 1064.
30. PIZZICHINI MMM, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(1): e20190307.
31. ROTHE T, et al. Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 2018; 95(5): 364–380.
32. SCHOETTLER N, STREK EM. Recent Advances in Severe Asthma: from Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*, 2019; 1-31.
33. SOMA T, NAGATA M. Immunosenescence, Inflammaging, and Lung Senescence in Asthma in the Elderly. *Biomolecules*, 2022; 12(10): 1456.
34. STERN J, et al. Asthma Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Immunopathology*, 2020; 42(1): 5-15.
35. SUN Y, et al. Asthma Susceptibility: Learning from Genetic Diversity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023; 151(4): 904–906.
36. TABAR AI., et al. Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy as Treatment for Allergic Asthma: A Practical Overview. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2021; 182(6): 496–514.
37. VARRICCHI G, et al. Biologics and Airway Remodeling in Severe Asthma. *Allergy*, 2022; 77(12): 3538–3552.
38. VIGORRITO MA, PRADEZ G. Novas perspectivas em imunoterapia: a importância das células dendríticas na imunoterapia alérgeno-específica. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*, 2022; 6(4).
39. WANG R, et al. Asthma Diagnosis: Into the Fourth Dimension. *Thorax*, 2021; 76(6): 624–631.
40. YUAN Y, et al. Obesity-Related Asthma: Immune Regulation and Potential Targeted Therapies. *Journal of Immunology Research*, 2018; 2018: 1-13.