

Asma

Tratamento da Asma – Situações Específicas

TRATAMENTO DA ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Os objetivos do tratamento são os de controlar a asma e de prevenir as exacerbações da aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA).

Os infiltrados radiológicos da ABPA podem cursar sem sintomas^{1,2} sendo importante a dosagem periódica da IgE total. Um valor aumentado em duas vezes geralmente está associado à ABPA, quando é indicada a terapêutica específica.³ Como a ABPA pode cursar sem sintomas, pacientes asmáticos estabilizados que passem a apresentar sibilos, dor torácica, expectoração e febre devem também dosar a IgE total para avaliar a instituição de tratamento apropriado.

Várias tentativas com drogas antifúngicas utilizando clotrimazol, anfotericina B, cetoconazol, itraconazol e nistatina já foram efetuadas sem que se obtivesse a erradicação *in vivo* do fungo. A terapêutica de escolha é o tratamento anti-inflamatório com os corticoides sistêmicos, que têm por finalidade reduzir a carga antigênica e impedir o dano irreversível pulmonar devido às bronquiectasias e à fibrose pulmonar. O papel dos biológicos como forma de tratamento da ABPA ainda não foi inteiramente estabelecido, sendo a sua utilização na ABPA *off label* e ainda não foi chancelada por nenhuma diretriz internacional.⁴ O omalizumabe representa uma possível abordagem terapêutica, considerando que a ABPA está correlacionada com altos níveis de IgE.

De acordo com Wang et al.⁵ o tratamento preconizado após o diagnóstico da ABPA nos Estágios I ou III é a instituição de prednisolona na dose de 0,5 a 1 mg/kg em dose única diária, por duas semanas, passando para dias alternados por um período de três meses, sendo descontinuada progressivamente nos três meses seguintes. Eventualmente períodos mais longos de tratamento diário com doses baixas de manutenção (p. ex. 5,0–7,5 mg/dia) se tornam necessários a fim de propiciar resolução radiológica e prevenir a recorrência. O controle radiológico, de espirometria e de IgE total deve ser efetuado a cada 8–12 semanas. Após seis meses de estabilidade é dado como em remissão. Em caso de recidiva, iniciar esquema com prednisolona nas doses preconizadas. Pacientes com doença avançada provavelmente necessitarão de corticoides em uso contínuo. Um percentual entre 40–50% dos pacientes com ABPA após a interrupção do tratamento apresentam recidiva, com elevação dos níveis $\geq 50\%$ da IgE sérica total com piora clínica ou radiológica.⁶

A pulsoterapia com metilprednisolona pode ser necessária em exacerbações de ABPA refratárias ao tratamento.⁷ Preconiza-se a dose de 15 mg/kg/dia (máximo de 1 g) por infusão intravenosa. As doses devem ser administradas por 2–4 horas diariamente por 3 dias consecutivos.

Os corticoides inalatórios (CI) são úteis para o controle da asma e podem ser utilizados normalmente para seu tratamento, visando reduzir a inflamação das vias aéreas, em associação aos broncodilatadores LABA (*Long-acting-beta2 agonist*), como tratamento de manutenção/alívio, com o objetivo de reduzir riscos futuros como a ocorrência de episódios de exacerbação. No entanto, o uso exclusivo de doses elevadas de CIs não é suficiente para alcançar o controle imunológico da ABPA nem para diminuir as suas exacerbações ao serem utilizados como tratamento para ABPA.^{8,9}

O uso do itraconazol em pacientes com ABPA é capaz de *reduzir* a dose de corticoide oral (CO) e melhorar o controle da asma, reduzindo o grau de colonização fúngica.¹⁰⁻¹² Preconiza-se um ciclo de 16 semanas (para evitar a indução de resistência ao azol) na dose de 200 mg PO a cada 12 h, com monitorização da função hepática rigorosa e da suprarrenal.¹⁰ O tratamento com o itraconazol reduz os títulos de anticorpos contra o *Aspergillus* e a eosinofilia, quando comparado

ao placebo, reduz a IgE, reduz os infiltrados ao RX e melhora a tolerância ao exercício.

O voriconazol tem sido utilizado no tratamento da ABPA com resultados terapêuticos muito satisfatórios.¹³⁻¹⁵ A dose preconizada é de 200 mg, duas vezes ao dia por seis meses. Considerar seu uso no caso da falência do tratamento com itraconazol ou intolerância.¹⁶ As enzimas hepáticas devem ser monitoradas com cautela, em face dos efeitos inibitórios no citocromo P450 e das interações medicamentosas. Outra alternativa, o posaconazol (800 mg/dia), proporciona melhora clínica com redução na necessidade de CO, favorece o controle da asma e diminuição dos níveis de IgE.¹⁷

O isavuconazol é um novo azol aprovado para tratamento primário da aspergilose pulmonar invasiva. O primeiro relato do uso de isavuconazol para o tratamento de ABPA ocorreu em um paciente adulto com asma e insucesso no tratamento com corticoides, itraconazol e voriconazol.¹⁸ O paciente tolerou bem o isavuconazol, teve melhora sintomática acentuada e demonstrou uma relação VEF₁/CVF normal pela primeira vez em 7 anos após o diagnóstico de ABPA. O tratamento com isavuconazol é geralmente seguro e bem tolerado, entretanto, não se dispõe ainda de estudos na ABPA com isavuconazol em larga escala.

A utilização do omalizumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado derivado de DNA recombinante contra IgE, foi inicialmente avaliada por Tillie-Leblond et al.¹⁹ que realizaram um estudo de braço único durante um ano em 16 casos com ABPA, quando obtiveram redução significativa da taxa de exacerbação e da necessidade de corticoides sistêmicos. Voskamp et al.²⁰ realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de quatro meses de duração. Após um período de *washout*, treze pacientes com asma e ABPA foram identificados e receberam 375 mg de omalizumabe a cada 2 semanas por 4 meses. Quando comparado ao grupo placebo as exacerbações de ABPA ocorreram em menor frequência durante o tratamento com omalizumabe – 2 *versus* 12 eventos. A fração exalada do óxido nítrico (FeNO) teve queda de 30,5 para 17,1 ppb após o tratamento com a droga, mas sem repercussão na função pulmonar. Atualmente a dose preconizada é baseada no peso corporal e nos valores séricos de IgE total, não excedendo 375 mg por injeção subcutânea duas vezes por mês, para pacientes refratários ou intolerantes à primeira linha de tratamento.

Os biológicos que atuam na inflamação Tipo 2 alta, da mesma forma que o omalizumabe, devem ser reservados para pacientes com contraindicações, falta de resposta ao tratamento de primeira linha ou para aqueles com asma malcontrolada.

A maioria das evidências sobre biológicos na ABPA está relacionada ao omalizumabe. A administração de omalizumabe para seu tratamento tem demonstrado melhora significativa nos sintomas, redução das exacerbações da asma e das hospitalizações, além de promover a melhora da função respiratória e permitir a redução da necessidade de CO, sendo bem tolerado^{21,22}

A maioria dos pacientes com ABPA apresenta níveis basais de IgE superiores a 1.000 UI/mL, frequentemente ultrapassando o limite da faixa de medição disponível nas tabelas de dosagem. Conseqüentemente, os parâmetros atuais para o cálculo da dose de omalizumabe muitas vezes se mostram insuficientes na prática clínica, resultando em uma dosagem subótima devido aos níveis significativamente elevados de IgE, característicos dessa condição. No entanto, um estudo randomizado e controlado por placebo demonstrou que, apesar dos altos níveis de IgE em pacientes com ABPA, a dose de rotina de omalizumabe (375 mg a cada 2 semanas como injeção subcutânea) pode ser suficiente para provocar benefícios clínicos e imunológicos nesses pacientes.²⁰

Outros ensaios clínicos avaliaram a eficácia dos biológicos mepolizumabe, benralizumabe, dupilumabe e tezepelumabe em pacientes com asma grave e ABPA e evidenciaram a característica propriedade de agente poupador de CO, assim como a redução nas exacerbações da asma e hospitalizações.^{4,23-28}

Tomomatsu et al.²⁹ analisaram 29 casos de asma complicada por ABPA e constataram que o tratamento com anti-IL-5/IL-5R α – mepolizumabe ou benralizumabe reduziu significativamente a taxa de exacerbação e a dose de CO, proporcionando melhora na função respiratória. Um dado adicional importante se refere a melhora na redução dos tampões de muco após o tratamento que foi alcançada em 76% dos tratados com mepolizumabe e em todos os pacientes tratados com benralizumabe.²⁹

Um estudo analisando dados administrativos de pacientes com ABPA entre 2016 e 2022, observou

que o número de prescrições de medicamentos biológicos mais que dobrou, enquanto as prescrições de antifúngicos e corticoides apresentaram redução.³⁰ Esses resultados ressaltam a necessidade de estudos comparativos de eficácia entre os biológicos e os tratamentos padrão para ABPA.

Tratamento da ABPA

Prednisolona – 0,5 a 1 mg/kg/dia durante duas semanas, passando a 0,5 mg/kg em dias alternados por 6 a 8 semanas, sendo descontinuada progressivamente ao longo dos 3 a 5 meses seguintes com reduções subsequentes de doses (5 a 10 mg a cada duas semanas). A duração do tempo de tratamento da doença irá depender da atividade e gravidade da doença. Uma baixa dose de manutenção (5 a 7,5 mg/dia) pode ser necessária a longo prazo para controlar a doença e prevenir recorrência em alguns pacientes.

Os antifúngicos atuam reduzindo a carga fúngica e por consequência a atividade inflamatória e atuam como agentes poupadores de corticoides. Sua ação terapêutica pode influenciar na redução das exacerbações.

Itraconazol – 200 mg PO 2 vezes ao dia por 16 semanas – diminui a carga fúngica, leva a reduções significativas na dose de corticoide, diminui os níveis de IgE, acelera a resolução de infiltrados pulmonares, melhora a tolerância ao exercício e melhora a função pulmonar.

Voriconazol – 200 mg PO 2 vezes ao dia e da mesma forma que o itraconazol reduz os valores da IgE total, de eosinófilos circulantes, da FeNO e da taxa de exacerbação da asma, melhorando o seu controle de forma significativa.

Posaconazol – 800 mg/dia semelhante ao voriconazol apresenta menos efeitos colaterais.

Chishimba et al.¹⁷ em uma série de casos destacaram que tanto o voriconazol quanto o posaconazol são opções de tratamento alternativas eficazes para ABPA, e podem melhorar o controle da asma e reduzir a gravidade. O custo é uma grande limitação atual.

No estágio de asma dependente de corticoide (Estágio IV) mantém-se a prednisolona na menor dose necessária para controle dos sintomas, se possível em dias alternados. Mesmo na presença de bronquiectasias a prednisolona pode ser útil na estabilização da asma, devendo ser utilizada também nos estágios finais de fibrose pulmonar (Estágio V).

Biológicos

<p>Início << Tratamento :: Situações Específicas Link << Aspergilose Broncopulmonar Alérgica Anterior << Tratamento da Asma :: Situações Específicas - Asma e Refluxo Gastresofagiano</p>	<p>Home</p>	
---	-----------------------------	--

Referências

- 01.Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Patterson R, Zeiss CR, Grammer CC, Greeberger PA eds. *Allergic disease: diagnosis and management*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993; 763-787.
- 02.Greenberger PA, Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy* 1986; 56:444-8.
- 03.Rickett AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:68-71.
- 04.Albogami S. Use of Biologic Drugs for Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Int J Pulmon Respir Sci* 2021; 5:IJOPRS.MS.ID.555663.
- 05.Wang JL, Patterson R, Roberts M, Ghory AC. The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:87-92.
- 06.Dhooria S, Sehgal IS, Muthu V, Agarwal R. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: from evidence to practice. *Future Microbiol* 2020; 15:365-376.
- 07.Singh Sehgal I, Agarwal R. Pulse methylprednisolone in allergic bronchopulmonary

aspergillosis exacerbations. *Eur Respir Rev* 2014; 23:149–5.

08. Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Report to the Research Committee of the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* 1979; 73:349–356.

09. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Intern Med* 2011; 50:855–860.

10. British Guideline on Management of Asthma – British Thoracic Society Scottish – Intercollegiate Guidelines Network. *Thorax* 2008; 63(suppl IV):iv1–iv121.

11. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.19: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Edimburg: SIGN; 2002. Disponível na URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>

12. Wark PAB, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. London: John Wiley & Sons Ltd.

13. Mulliez P, Croxo C, Roy-Saint Georges F, Darras A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with voriconazole. *Rev Mal Respir* 2006; 23:93–94.

14. Bandres Gimeno R, Munoz Martinez MJ. Prolonged therapeutic response to voriconazole in a case of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:49–51.

15. Erwin GE, Fitzgerald JE. Case report: allergic bronchopulmonary aspergillosis and allergic fungal sinusitis successfully treated with voriconazole. *J Asthma* 2017; 44:891–895.

16. Karen C, Patterson, Mary E, Strek. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest* 2014; 146:1358–1368.

17. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma* 2012; 49:423–33.

18. Jacobs SE, Saez-Lacy D, Wynkoop W, Walsh TJ. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with isavuconazole: case report and review of the literature. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4:ofx040. doi: 10.1093/ofid/ofx040.

19. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, Girard F, Devouassoux G, Grignet JP, Prudhomme A, Dusser D, Wallaert B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Omalizumab. *Allergy* 2011; 66:1254–6.

20. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, Douglass JA. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:192–199.

21. Jin M, Douglass JA, Elborn JS, Agarwal R, Calhoun WJ, Lazarewicz S, Jaumont X, Yan M. Omalizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11:896–905.

22. Koutsokera A, Corriveau S, Sykes J, Coriati A, Cortes D, Vadas P, Chaparro C, McIntyre K, Tullis E, Stephenson AL. Omalizumab for asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020; 19:119–124.

23. Kao CC, Hanania NA, Parulekar AD. The impact of fungal allergic sensitization on asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27:3–8.

24. Ramonell RP, Lee FE, Swenson C, Kuruvilla M. Dupilumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:742–743.

25. Soeda S, Kono Y, Tsuzuki R, Yamawaki S, Katsube O, To M, To Y. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1633–1635.

26. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Domingo C, Urrutia I, Bobolea I, Valero A, Entrenas Costa LM, Quirce S, Barranco P, Marina Malanda N, Andrés LP, Alvarez-Gutiérrez FJ. Efficacy and Safety of

Reslizumab in Patients with Severe Asthma with Inadequate Response to Omalizumab: A Multicenter, Open-Label Pilot Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:2277-2283.e2.

27.Schleich F, Vaia ES, Pilette C, Vandenplas O, Halloy JL, Michils A, Peche R, Hanon S, Louis R, Michel O. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: Report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:2412-2413.e2.

28.Ogata H, Sha K, Kotetsu Y, Enokizu-Ogawa A, Katahira K, Ishimatsu A, Taguchi K, Moriwaki A, Yoshida M. Tezepelumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respirol Case Rep* 2023; 11:e01147.

29.Tomomatsu K, Yasuba H, Ishiguro T, Imokawa S, Hara J, Soeda S, Harada N, Tsurikisawa N, Oda N, Katoh S, Numata T, Sugino Y, Yamada M, Kamimura M, Terashima T, Okada N, Tanaka J, Oguma T, Asano K. Real-world efficacy of anti-IL-5 treatment in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Sci Rep* 2023; 13:5468. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32246-8>

30.
