

# Asma

## Tratamento da Asma

### CORTICOIDE ORAL

O poder do corticoide na asma e no controle da asma crônica severa foi demonstrado pela primeira vez em 1950 por Carryer et al.<sup>1</sup> através de estudo em um pequeno grupo de pacientes, estabelecendo a eficácia da droga no tratamento da doença. Os corticoides orais (COs) na maioria das vezes são prescritos eventualmente para tratar exacerbações, embora alguns pacientes para alcançar o controle da asma necessitem utilizá-los cronicamente.<sup>2</sup>

O CO está indicado em baixa dose na Etapa 5 da GINA como droga adjuvante.<sup>3</sup> A dose de  $\leq 7,5$  mg/dia equivalente à prednisona pode ser efetiva para alguns pacientes com asma severa,<sup>3</sup> porém está associada a importantes efeitos colaterais.<sup>4,5</sup> Os pacientes que necessitam de altas doses de COs, seja em cursos curtos recorrentes ou em tratamento de manutenção, devem sempre passar por avaliação clínica completa, incluindo avaliação da adesão, verificação de técnica inalatória, exposições a gatilhos de asma e comorbidades.<sup>6-8</sup> Se o CO não foi ainda instituído, os pacientes também devem ser tratados com os antagonistas muscarínicos de ação prolongada (LAMA) ou opção por macrolídeos.<sup>3</sup>

Evidências observacionais indicam que o uso repetido de corticoides sistêmicos pode acarretar uma carga cumulativa com impacto negativo na saúde futura.<sup>9,10</sup> Os riscos associados se tornam particularmente significativos com doses cumulativas de 500 mg e 1000 mg ao longo da vida, quando comparados ao valor de referência entre  $> 0$  e  $< 500$  mg.<sup>10</sup>

O aumento na morbidade já é encontrado após apenas quatro cursos curtos de COs.<sup>5</sup> Waljee et al.<sup>11</sup> observaram que dentro de 30 dias do início do uso de COs a incidência de eventos adversos agudos, como sepse tromboembolismo venoso e fraturas, foi duas vezes maior em comparação às taxas basais, que diminuíram ao longo dos 31–90 dias subsequentes. Estudos demonstraram que os efeitos adversos relacionados aos COs são dependentes da dose e associados à exposição cumulativa ao CO, e não à dose média diária de COs.<sup>4,12</sup> Mesmo exposições cumulativas tão baixas quanto  $0,5$  a  $< 1$  g, o que é equivalente a quatro cursos de CO ao longo da vida, foram relatadas como associadas a resultados adversos como diabetes Tipo 2.<sup>13</sup> Estudo de Eger et al.<sup>14</sup> demonstrou que na Holanda 47% dos usuários de COs não aderiram ao tratamento com corticoide inalatório, estando de acordo com as avaliações anteriores, as quais evidenciavam taxas semelhantes decepcionantes, variando de 42,5 a 65%.<sup>15-17</sup> Na Alemanha um estudo em pacientes asmáticos tratados com altas doses de CI/LABA mostrou que cerca de 22% necessitaram de  $\geq 1$  prescrição de COs em 1 ano.<sup>18</sup> Na atualidade o uso do CO por longo tempo não é apropriado em situações nas quais outras opções de tratamento, como os biológicos, se encontrem disponíveis.

Os produtos biológicos para a asma funcionam de maneira customizada, interrompem as vias que causam a inflamação das vias aéreas, contribuem para controlar os sintomas, reduzem as exacerbações e determinam reduções clinicamente relevantes de doses ou a descontinuação do tratamento com CO, bem como diminuem as taxas de atendimento hospitalar.<sup>19-23</sup>

Entretanto, os médicos não devem prescrever produtos biológicos até que tenham verificado minuciosamente se o tratamento com CI está sendo usado de maneira adequada e apropriada. Na eventualidade de sua não disponibilidade ou por outro impedimento (custos etc.) a utilização de COs para a manutenção crônica deve ser sempre orientada para prescrição da menor dose possível como  $\leq 7,5$  mg /dia de prednisolona.<sup>3</sup>

No entanto, deve ser ressaltado que os pacientes que desenvolvem asma eosinofílica grave parecem ter uma rápida progressão da exposição cumulativa aos COs associada ao risco aumentado de eventos adversos. Esses dados sugerem que a intervenção precoce com agentes biológicos anti-IL-5/5Ra em pacientes com asma eosinofílica grave leva a um melhor prognóstico a longo prazo.<sup>24</sup>

A atuação do microbioma respiratório na asma deve ser aqui destacada. O microbioma respiratório varia conforme o fenótipo da asma, o endótipo e a gravidade da doença. Além disso, COs parecem influenciar significativamente o microbioma respiratório.<sup>25-28</sup> Um estudo investigou amostras de escovado brônquico (EB) de três grupos: controles saudáveis que não utilizavam corticoides, asmáticos em uso exclusivo de CIs e asmáticos em uso de CIs e COs. Os resultados mostraram que o uso de COs modificou substancialmente a abundância relativa de diversos organismos no microbioma, com destaque para aumento em **Proteobactérias** e redução em **Bacteroidetes** e **Fusobactéria**. Observou-se que as mudanças em táxons específicos eram dose-dependentes, mostrando redução em Prevotella e aumento na carga de Pseudomonas com doses maiores de COs.<sup>29</sup>

### Efeitos Colaterais

Por outro lado, à potente ação anti-inflamatória dos corticoides ocorrem reações adversas de grande magnitude. O *Asthma UK Research* da Inglaterra<sup>30</sup> entrevistou mais de 3.000 pacientes em agosto de 2020 que utilizaram COs para a asma no ano anterior. Puderam revelar o enorme custo para a saúde mental e para a vida cotidiana das pessoas decorrente dos efeitos colaterais pela droga. Dos entrevistados, 74% referiram apresentar pelo menos um efeito colateral, sendo que mais da metade (55%) mencionaram dois ou mais e 24% relataram até cinco. O mais comum dos efeitos colaterais foi o ganho de peso (43%), insônia/dificuldade para dormir (40%), problemas de saúde mental (33%), cansaço extremo (26%) e dispepsia/azia (20%). De forma alarmante, um terço dos pacientes referiu pelo menos um efeito colateral relacionado a sua saúde mental, incluindo alterações de humor (22%), ansiedade/depressão (20%), confusão/problemas com memória (10%) e até pensamentos suicidas (4%). Seria o que foi chamado o custo oculto dos corticoides orais na asma grave. Isso simplesmente não deveria ocorrer, pois dispomos de tratamentos biológicos que têm muito menos efeitos colaterais — se disponíveis.

Os pacientes devem ser sempre alertados acerca dos outros possíveis efeitos adversos da droga.<sup>5</sup> Em termos de dose cumulativa ao longo da vida, a maioria dos efeitos colaterais começa após 1–2,5 g, mas a incidência de diabetes começa a aumentar após apenas 0,5 g.<sup>9</sup> Uma dose de 5 mg/dia de CO equivale a uma dose cumulativa que excede 1,8 g/ano. Eles devem ser avaliados e monitorados quanto ao risco de osteoporose induzida por corticoides, e aqueles que precisam ser tratados por  $\geq 3$  meses necessitam receber aconselhamento quanto ao estilo de vida e prescrição para prevenção da osteoporose, quando necessário, incluindo a suplementação de cálcio, vitamina D e a prescrição adequada de bisfosfonatos.<sup>31,32</sup> A insuficiência adrenal deve ser avaliada regularmente com dosagens do cortisol matinal em jejum. Índices muito baixos de cortisol basal reforçam a suspeita de insuficiência, indicando-se o teste de estimulação com a Cortrosina<sup>®</sup>. O manejo da insuficiência adrenal deve ser multidisciplinar, incluindo o endocrinologista. A catarata subcapsular posterior é um subtipo de catarata que ocorre com mais frequência em pacientes expostos ao corticoide, sendo as crianças mais propensas ao risco. Existe correlação entre a formação da catarata com a dosagem e a duração do tratamento.<sup>33</sup> A avaliação do paciente em uso de corticoide deve levar em conta o rigoroso controle da pressão arterial, a glicemia, a determinação periódica se existe perda de massa óssea através da densitometria óssea, o controle do peso corporal e na população pediátrica avaliar se há retardo no crescimento. Segundo Wei et al. o tratamento com doses de CO equivalentes a  $\geq 7,5$  mg·dia<sup>-1</sup> de prednisona estava associado a maior risco de doenças cardiovasculares ou insuficiência cardíaca.<sup>34</sup> Por outro lado, a possibilidade de ocorrer fibrilação atrial com 7,5 mg·dia<sup>-1</sup> de prednisona ou CO equivalente é seis vezes maior do que em pacientes que não recebem a medicação.<sup>35</sup>

Tão logo possível, após a introdução de tratamento com biológicos, considerar a redução gradual dos COs em face dos efeitos colaterais descritos. Atualmente, o algoritmo de redução gradual de COs mais detalhado e recente está sendo testado no estudo PONENTE.<sup>36</sup> Os autores descrevem como se pode ajudar a fornecer orientação para garantir redução segura e eficaz de COs após o início de terapêutica biológica, a qual terá um efeito muito positivo na vida de pacientes com asma eosinofílica severa não controlada. Se ocorrerem sintomas leves, manter a dose atual; eles são susceptíveis de se resolver conforme ocorra a recuperação do eixo endógeno. Na eventualidade de sintomas intoleráveis, retorne à dose prévia efetiva e, reconsidere a tentativa de redução gradual em um ritmo mais lento.<sup>37</sup> As diretrizes atuais da GINA sugerem que o ajuste da dose de COs pode ser apoiado através do monitoramento baseado na Internet pelo controle dos sintomas e também pela medida da FeNO.<sup>38</sup>

Os pacientes em protocolo de retirada de COs precisam ser monitorados por até seis meses após o término do tratamento de longo prazo quanto ao risco de supressão da suprarrenal, devendo em casos de trauma, doença ou cirurgia, receber doses extras de corticoides.

## Exacerbações

As principais estratégias para reduzir as exacerbações incluem tratamento contendo CI (particularmente CI-formoterol e aumentar a frequência de CI-formoterol conforme necessário), gerenciamento de fatores de risco e o fornecimento de um plano de ação personalizado por escrito para a asma.

As instruções devem informar ao paciente quando iniciar o curso de CO. A prednisolona 40–50 mg/dia é prescrita por 5–7 dias até a recuperação do paciente, podendo ser interrompida abruptamente, sem necessidade de redução, exceto para diminuir os efeitos colaterais.<sup>39,40</sup> Durante este período, manter o corticoide por inalação.

Considerar a prednisolona oral 1–2 mg/kg/dia para crianças de 6–11 anos a até máximo de 40 mg/dia. Para crianças entre 0–2 anos máximo de 20 mg/dia e para aquelas entre 3–5 anos máximo de 30 mg/dia por 5 dias ou dexametasona 0,6 mg/kg/dia por 2 dias. No entanto, se ocorrer falha terapêutica na resolução da crise ou recidiva dos sintomas, há que se considerar a mudança para a prednisolona.<sup>3</sup>

Existem estudos de não inferioridade comparando a dexametasona à prednisolona, demonstrando que a dexametasona é mais bem tolerada pelas crianças quando usada nas exacerbações da asma.<sup>41–43</sup> A dexametasona está associada à menor incidência de vômitos em comparação à prednisolona. Uma dose única de 0,3 mg/kg de dexametasona por via oral para crianças com exacerbação da asma não é inferior a 3–5 dias de prednisolona oral (1 mg/kg/dia). Entretanto, se ocorrer falha terapêutica na resolução da crise ou recidiva dos sintomas, há que se considerar a mudança para a prednisolona.

<a href="#">Home</a>
<small>Design by Walter Serralheiro</small>
<a href="#">Anterior &lt;&lt; Doses e Efeitos Colaterais dos Corticoides</a>
<a href="#">Próximo &gt;&gt; Asma Esteroide - Resistente</a>

## Referências

01. Carryer HM, Koelsche GA, Prickman LE, Maytum CK, Lake CF, Williams HL. Effects of cortisone on bronchial asthma

and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *J Allergy* 1950; 21:282-7.

02.Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-73.

03.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Disponível em: <https://www.ginasthma.org>

04.Walsh LS, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56:279-84.

05.Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, Albers F, Yancey S, Ortega H, Forshag M, Lin X, Dalal AA. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1488-95.

06.McBrien CN, Menzies-Gow A. Time to FOCUS on oral corticosteroid stewardship in asthma management. *Respirology* 2019; 24:304-5.

07.Heaney LG, Busby J, Bradding P, Chaudhuri R, Mansur AH, Niven R, et al. Medical research council UK refractory asthma stratification programme (RASP-UK). Remotely monitored therapy and nitric oxide suppression identifies nonadherence in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:454-64.

08.Ryan D, Heatley H, Heaney LG, Jackson DJ, Pfeffer PE, Busby J, et al. Potential severe asthma hidden in UK primary care. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:1612-e9.

09.Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:110-116,e7.

10.Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018; 11:193-204.

11.Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamothu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357:j1415.

12.Dalal AA, Duh MS, Gozalo L, Robitaille MN, Albers F, Yancey S, Ortega H, Forshag M, Lin X, Lefebvre P. Dose-Response Relationship Between Long-Term Systemic Corticosteroid Use and Related Complications in Patients with Severe Asthma. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22:833-47.

13.Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201 :276-93.

14.Eger K, Amelink M, Hashimoto S, Hekking PP, Longo C, Bel EH. Overuse of Oral Corticosteroids, Underuse of Inhaled Corticosteroids, and Implications for Biologic Therapy in Asthma. *Respiration* 2022;101(2):116-121.

15.Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 45:396-407.

16.Murphy AC, Proeschal A, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord I, Bradding P, et al. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma. *Thorax* 2012; 67:751-3.

17.Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:817-22.

18.Taube C, Bramlage P, Hofer A, Anderson D. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ Open Res.* 2019; Oct 30;5(4):00092-2019.

19.Casale TB, Burnette A, Bourdin A, et al. Oral corticosteroid-sparing effects of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: evidence from randomized controlled trials and real-world studies. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2022;16. doi:10.1177/17534666221107313

20.Pilette C, Canonica GW, Chaudhuri R, Chupp G, Lee FE, Lee JK, Almonacid C, Welte T, Alfonso-Cristancho R, Jakes RW, Maxwell A, Price RG, Howarth P. REALITI-A Study: Real-World Oral Corticosteroid-Sparing Effect of Mepolizumab in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10 :2646-2656.

21.Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez AS, Berger P, De Blay F, Bonniaud P, Leroyer C, Mahay G, Girodet PO, Raherison C, Fry S, Le Bourdellès G, Proust A, Rosencher L, Garcia G, Bourdin A, Chenivresse C, Didier A, Couffignal C, Taillé C. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy* 2020; 50:789-798.

22.Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376:2448-2458.

23.Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9:47. doi: 10.1186/1710-1492-9-47.

24. Kroes JA, Zielhuis SWJ, De Jong K, Hashimoto S, Sont JK, Zielhuis SW, Van Roon EN, Bel EH, Ten Brinke A; RAPSODI Team. Cumulative corticosteroid-sparing effect of anti-interleukin-5/5Ra in eosinophilic asthma. *Eur Respir J*

2022; 60:2102983

25.Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Davies J, Ervine A, Poulter L, Pachter L, Moffatt MF, Cookson WO. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010; 5:e8578.

26.Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, Woyke T, Allgaier M, Bristow J, Wiener-Kronish JP, Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Martin RJ, Calhoun WJ, Castro M, Denlinger LC, Dimango E, Kraft M, Peters SP, Wasserman SI, Wechsler ME, Boushey HA, Lynch SV; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:372-381.e1-3.

27.Turek EM, Cox MJ, Hunter M, Hui J, James P, Willis-Owen SAG, Cuthbertson L, James A, Musk AW, Moffatt MF, Cookson WOCM. Airway microbial communities, smoking and asthma in a general population sample. *EBioMedicine* 2021; 71:103538.

28.Durack J, Lynch SV, Nariya S, Bhakta NR, Beigelman A, Castro M, Dyer AM, Israel E, Kraft M, Martin RJ, Mauger DT, Rosenberg SR, Sharp-King T, White SR, Woodruff PG, Avila PC, Denlinger LC, Holguin F, Lazarus SC, Lugogo N, Moore WC, Peters SP, Que L, Smith LJ, Sorkness CA, Wechsler ME, Wenzel SE, Boushey HA, Huang YJ; National Heart, Lung and Blood Institute's "AsthmaNet". Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:63-75.

29.Campbell CD, Gleeson M, Sulaiman I. The role of the respiratory microbiome in asthma. *Front Allergy* 2023 May 30;4:1120999. doi: 10.3389/falgy.2023.1120999. PMID: 37324782; PMCID: PMC10262749.

30.Asthma UK – Do No Harm. [https://www.asthma.org.uk/418cbc36/globalassets/campaigns/publications/severe-asthma\\_report\\_final.pdf](https://www.asthma.org.uk/418cbc36/globalassets/campaigns/publications/severe-asthma_report_final.pdf). Acesso em: 09/12/2022.

31.Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, Alacqua M, Tran TN. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:276-293.

32.Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkman E, Saag KG. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1515-26.

33.Schimmer BP, Parker KL. – Adrenocorticotrophic Hormone; Adrenocortical Steroids and their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Hormones. In: Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001:1649-78.

34.Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:764-70.

35.van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG, Hofman A, Witteman JC, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1016-20.

36.Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M, et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res* 2019; 5:00009-2019.

37.Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al.; Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma: a Delphi study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:871-881.

38.Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, van Veen IH, Moller GM, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax* 2011; 66:514-20.

39.Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1862-8.

40.Reddel HK, Barnes DJ; Exacerbation Advisory Panel. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 28:182-99.

41.Wallace S, Chan NI, Makrinioti H, et al. Can low-dose dexamethasone be used instead of prednisolone in acute asthma attacks? *Arch Dis Child* 2021; 106:509-511.

42.Normansell R, Kew KM, Mansour G, et al. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 189:CD011801.

43.Steensma J, Bird C. Question 1: is oral dexamethasone as good as oral prednisolone for childhood wheeze requiring steroids? *Arch Dis Child* 2018; 103:707-8.

Home

Design by Walter Serralheiro

Anterior &lt;&lt; Doses e Efeitos Colaterais dos Corticoides

Próximo &gt;&gt; Asma Esteroide - Resistente