



Remissão da asma

Paul M O'Byrne¹ 

O termo "remissão" é frequentemente utilizado em medicina, particularmente no manejo de doenças inflamatórias crônicas e câncer. Define-se como a redução ou desaparecimento dos sinais e sintomas da doença. A redução é conhecida como remissão parcial, e o desaparecimento, como remissão completa. Há o importante elemento do tempo de desaparecimento dos sinais e sintomas, e essa duração varia com o tipo de doença crônica.

É importante ressaltar que a remissão não implica ausência de tratamento para a doença, nem é o mesmo que cura; no entanto, a remissão completa de evidências da presença de alguns tipos de câncer por um período de cinco anos é considerada uma evidência de cura.

A asma é a doença respiratória crônica mais comum, afetando mais de 350 milhões de pacientes em todo o mundo.⁽¹⁾ Há medicamentos eficazes para o tratamento da asma, principalmente os corticosteroides inalatórios (CI), isoladamente ou em conjunto com *long-acting inhaled β_2 agonists* (LABA, β_2 -agonistas inalatórios de longa duração).⁽²⁾ O objetivo do tratamento da asma é a obtenção do controle da doença. O conceito de controle da asma está em uso há mais de 20 anos. Consiste em (i) ausência de sintomas de asma diurnos ou noturnos; (ii) ausência de exacerbações de asma; (iii) função pulmonar normal; (iv) atividades cotidianas normais. A quantidade de tratamento necessária para alcançar o controle da asma tem sido utilizada como um indicador de gravidade da doença. O controle da asma pode ser alcançado na maioria dos pacientes com o uso de medicamentos inalatórios.

Há, no entanto, uma minoria de pacientes com asma (7-10%) que não alcança o controle da doença, mesmo com doses mais elevadas de terapia inalatória com CI/LABA.⁽³⁾ Esses pacientes apresentam exacerbações graves de asma mais frequentes, muitas vezes redução da função pulmonar e grande impacto em seu cotidiano. Até 70% desses pacientes com asma grave reconhecidamente apresentam inflamação eosinofílica persistente das vias aéreas, denominada asma grave T₂ alto.⁽³⁾ Diversos anticorpos monoclonais que têm como alvo proteínas específicas associadas à asma T₂ alto foram desenvolvidos, os quais são coletivamente conhecidos como imunobiológicos para asma. São anticorpos que se ligam à IL-5 (mepolizumabe e reslizumabe)^(4,5); ao receptor α da IL-5 (benralizumabe)⁽⁶⁾; ao receptor α da IL-4 (dupilumabe)⁽⁷⁾; à IgE (omalizumabe)⁽⁸⁾; ou à linfopoietina estromal tímica (tezepelumabe).^(9,10) Cada um desses imunobiológicos melhora o controle da doença na asma grave T₂ alto, reduzindo as exacerbações, melhorando os sintomas e melhorando a função pulmonar. Vários imunobiológicos para asma mostraram-se também poupadores de corticosteroides orais.⁽¹¹⁻¹³⁾

Foi proposto um conceito de que, ao bloquear citocinas importantes na patogênese da asma, os imunobiológicos podem ter maior probabilidade de induzir a remissão da asma do que as terapias convencionais.⁽¹⁴⁾ Essa não é uma hipótese irrealista. Há situações clínicas conhecidas em que ocorreu a cura da asma. A cura seria identificada não apenas pela ausência de sintomas, mas também pela ausência dos biomarcadores inflamatórios e alterações fisiológicas característicos da asma, particularmente a hiper-responsividade das vias aéreas. Isso foi descrito em pacientes com asma ocupacional causada pela exposição ao cedro vermelho ocidental; nesses casos, a remoção precoce dos pacientes do local de trabalho resultou em cura.⁽¹⁵⁾ Além disso, muitas crianças com asma apresentam remissão completa dos sintomas durante a adolescência,⁽¹⁶⁾ embora algumas apresentem recorrência da asma mais tarde na vida.

Com relação ao uso de imunobiológicos para asma, a maioria dos estudos identificou pacientes que têm uma maior resposta clínica, medida por desfechos clínicos padrão, do que os resultados médios do grupo de estudo. Esses pacientes foram chamados de "super-respondedores".⁽¹⁷⁾ Embora o conceito de remissão seja diferente, nem a definição nem o período de remissão foram acordados e diferem em estudos que avaliaram os benefícios dos imunobiológicos para asma na indução de remissão parcial (Tabela 1), e, como era de se esperar, a porcentagem de pacientes considerados em remissão varia de 15% a 41%.⁽¹⁸⁻²¹⁾ As características mais consistentes de remissão parcial nesses estudos são o controle dos sintomas, a ausência da necessidade de corticosteroides orais e a ausência de exacerbações de asma por pelo menos 1 ano.

Há uma grande probabilidade de que o termo "remissão da asma" se torne mais amplamente utilizado em estudos que avaliam a eficácia dos imunobiológicos para asma. Será importante chegar a um consenso sobre a definição do termo, particularmente porque serão feitas comparações (muitas vezes inadequadas) entre estudos nos quais a remissão foi um desfecho clínico. Vários esforços foram feitos para fornecer uma definição,⁽²²⁻²⁴⁾ mas ainda não há uma que seja amplamente aceita. Essa definição de remissão completa da asma deve incluir a ausência de sintomas de asma, a ausência de exacerbações e da necessidade de corticosteroides orais e a manutenção dos melhores valores de VEF₁ dos pacientes, sem evidência de variabilidade. Esses benefícios devem se manter por pelo menos 1 ano. Sintomas ocasionais, cujo nível ainda não está definido, e particularmente se causados por estímulos externos, como exercício ou poluentes atmosféricos, podem ser aceitáveis para definir uma remissão parcial da asma.

1. Firestone Institute for Respiratory Health and the Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Tabela 1. Definições de remissão da asma em pacientes em uso de imunobiológicos para asma.

Variáveis	Menzies-Gow et al. ⁽²¹⁾	Pavord et al. ⁽²⁰⁾	Oishi et al. ⁽¹⁹⁾	McDowell et al. ⁽¹⁸⁾
ACQ-5/6	< 1,5 ou ≤ 0,75	N/A	< 1,5	< 1,5
ACT	N/A	> 20	N/A	N/A
VEF ₁	Melhora ≥ 100 mL	N/A	> 80% do previsto	Acima do LIN ou redução ≤ 100 mL em relação ao basal
Uso de CO	Zero	Zero	Zero	Zero
Exacerbações de asma	Zero	Zero	Zero	N/A
Duração	6 meses	1 ano	1 ano	1 ano
Pacientes em remissão	15-23%	41%	31,5%	18%

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*; CO: corticosteroide oral; e LIN: limite inferior da normalidade.

Embora haja benefícios em focar a remissão da asma como desfecho clínico, há questões não respondidas e riscos. A ausência de uma definição amplamente acordada já foi discutida, mas também não há informações sobre o tempo de permanência em uso de imunobiológico para asma uma vez alcançada a remissão, nem sobre os riscos de recorrência dos sintomas de asma se o

imunobiológico for suspenso. Além disso, se a remissão se tornar um desfecho clínico amplamente aceito para pacientes em uso de imunobiológicos para asma e um paciente não atingir a remissão enquanto em uso de um determinado imunobiológico, haverá a tentação de tentar outro, e os benefícios disso para os pacientes ainda não foram estudados.

REFERÊNCIAS

- Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2023 [cited 2024 Jan 2]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). Available from: <http://www.ginasthma.org>
- Chung KF, Wenzel S; European Respiratory Society/American Thoracic Society Severe Asthma International Guidelines Task Force. From the authors: International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1378-1379. <https://doi.org/10.1183/09031936.00120714>
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1777]. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
- Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-1132. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0396OC>
- Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70201-2)
- Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-2466. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184-190. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117880>
- Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2102-2110. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402895>
- Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2082]. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>
- Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-993. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>
- Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
- Upham JW, James AL. Remission of asthma: The next therapeutic frontier?. *Pharmacol Ther*. 2011;130(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.002>
- Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(3):317-328. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.116432>
- Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koëter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax*. 2004;59(11):925-929. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.016246>
- Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, Masoli M, Wechsler ME, Price DB, et al. Defining a Severe Asthma Super-Responder: Findings from a Delphi Process. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3997-4004. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.041>
- McDowell PJ, McDowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ, et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur Respir J*. 2023;62(6):2300819. <https://doi.org/10.1183/13993003.00819-2023>
- Oishi K, Hamada K, Murata Y, Matsuda K, Ohata S, Yamaji Y, et al. A Real-World Study of Achievement Rate and Predictive Factors of Clinical and Deep Remission to Biologics in Patients with Severe Asthma. *J Clin Med*. 2023;12(8):2900. <https://doi.org/10.3390/jcm12082900>
- Pavord I, Gardiner F, Heaney LG, Domingo C, Price RG, Pullan A, et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study. *Front Immunol*. 2023;14:1150162. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150162>
- Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, Cohen D, Barker P, Kreindler J, et al. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther*. 2022;39(5):2065-2084. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02098-1>
- Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved?. *Eur Respir J*. 2022;60(5):2102583. <https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2021>
- Lommatzsch M, Buhl R, Canonica GW, Ribas CD, Nagase H, Brusselle GG, et al. Pioneering a paradigm shift in asthma management: remission as a treatment goal. *Lancet Respir Med*. Epub online ahead of print. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00415-0)
- Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757-765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>