



Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020

Marcia Margaret Menezes Pizzichini¹ , Regina Maria de Carvalho-Pinto² , José Eduardo Delfini Cançado³ , Adalberto Sperb Rubin,^{4,5} , Alcindo Cerci Neto^{6,7} , Alexandre Pinto Cardoso⁸ , Alvaro Augusto Cruz^{9,10} , Ana Luisa Godoy Fernandes¹¹ , Daniella Cavalet Blanco¹² , Elcio Oliveira Vianna¹³ , Gediél Cordeiro Junior^{14,15} , José Angelo Rizzo¹⁶ , Leandro Genehr Fritscher¹² , Lillian Serrasqueiro Ballini Caetano¹¹ , Luiz Fernando Ferreira Pereira¹⁷ , Marcelo Fouad Rabahi¹⁸ , Maria Alenita de Oliveira¹⁹ , Marina Andrade Lima²⁰ , Marina Buarque de Almeida²¹ , Rafael Stelmach² , Paulo Márcio Pitrez²² , Alberto Cukier² 

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
7. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR – Londrina (PR) Brasil.
8. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
9. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
10. Fundação ProAR, Salvador (BA) Brasil.
11. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
12. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS), Brasil.
13. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
14. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.
15. Hospital Júlia Kubitschek, Belo Horizonte (MG), Brasil.
16. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.
17. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
18. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO) Brasil.
19. Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa (PB) Brasil.
20. Hospital Dia do Pulmão, Blumenau (SC) Brasil.
21. Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
22. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 4 setembro 2019.
Aprovado: 7 dezembro 2019.

Trabalho realizado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

Endereço para correspondência:

Marcia M. M. Pizzichini. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel./Fax: 55 48 3234-7711. E-mail: marcia.pizzichini@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

RESUMO

O manejo farmacológico da asma mudou consideravelmente nas últimas décadas, com base no entendimento de que a asma é uma doença heterogênea e complexa, com diferentes fenótipos e endótipos. Agora está claro que o objetivo do tratamento da asma deve ser alcançar e manter o controle da doença e evitar riscos futuros (exacerbações, instabilidade da doença, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento). Isso implica em uma abordagem personalizada, incluindo tratamento farmacológico, educação do paciente, plano de ação por escrito, treinamento para uso do dispositivo inalatório e revisão da técnica inalatória a cada visita ao consultório. Um painel de 22 pneumologistas brasileiros foi convidado a revisar criticamente evidências recentes de tratamento farmacológico da asma e a preparar esta recomendação, um guia de tratamento adaptado à nossa realidade. A escolha dos tópicos ou questões relacionadas às mudanças mais significativas nos conceitos e, conseqüentemente, no manejo da asma na prática clínica foi realizada por um painel de especialistas. Foi solicitado a cada especialista que revisasse criticamente um tópico ou respondesse a uma pergunta, com base em evidências, para estas recomendações. Numa segunda fase, três especialistas discutiram e estruturaram todos os textos submetidos pelos demais e, na última fase, todos revisaram e discutiram cada recomendação. As presentes recomendações se aplicam a adultos e crianças com asma e destinam-se a médicos envolvidos no tratamento da doença.

Descritores: Asma/terapia; Asma/tratamento farmacológico; Asma/prevenção & controle; Guia de prática clínica.

INTRODUÇÃO

O manejo farmacológico da asma mudou consideravelmente nas últimas décadas, a partir do entendimento de que a asma é uma doença heterogênea e complexa, com diferentes fenótipos e endótipos. Esse conhecimento modificou as estratégias de manejo da doença, abrindo espaço para o surgimento de novas drogas de controle. Diversas diretrizes e recomendações internacionais recentes sumarizam os critérios para o tratamento da asma em etapas, permitindo visualizar o incremento do tratamento de controle à medida que aumenta a gravidade da asma.⁽¹⁻⁶⁾ Apesar desses avanços, o nível de controle da doença continua baixo, com morbidade elevada, independentemente do país estudado.^(7,8)

A heterogeneidade da asma é atestada por diversos fenótipos (características observáveis de um indivíduo) e endótipos (mecanismo molecular ou fisiopatológico subjacente ao fenótipo) da doença. Os fenótipos inflamatórios mais frequentemente

utilizados incluem asma eosinofílica ou não eosinofílica e asma alérgica ou não alérgica. Entre os endótipos podemos exemplificar a inflamação tipo 2 (T2) alta e baixa.⁽⁹⁾ Os asmáticos com inflamação T2 alta geralmente apresentam asma de início precoce, mais grave, associada à atopia/IgE e à eosinofilia nas vias aéreas e sistêmica. Asmáticos com inflamação T2 alta costumam ser responsivos aos corticoides e às drogas que inibem a inflamação T2.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, pacientes com asma com inflamação T2 baixa em geral têm asma de início tardio, com ausência de eosinofilia nas vias aéreas e sistêmica e responsividade diminuída aos corticoides. Esses pacientes também não respondem às drogas que inibem a inflamação T2.⁽⁹⁾

Adicionalmente, as evidências de estudos baseados em escarro induzido mostram que a maioria dos asmáticos são portadores de doença do tipo concordante, ou seja, à medida que aumenta a inflamação das vias aéreas, aumentam os sintomas, e à medida que diminui a inflamação das vias aéreas, diminuem os sintomas.⁽¹¹⁾ Dessa forma, para a grande maioria dos asmáticos, o tratamento poderá ser direcionado pelos sintomas, aumentando ou reduzindo a dose de medicação anti-inflamatória para se obter e manter o controle da doença.

As presentes recomendações se aplicam a asmáticos adultos e crianças, destinando-se a médicos envolvidos com o tratamento da asma na prática clínica, exceto na asma grave, que será abordada com maior profundidade em outro documento de recomendações. Com o objetivo de sumarizar criticamente as recentes evidências do tratamento farmacológico da asma, foram reunidos 22 especialistas brasileiros para elaborar as presentes recomendações, um guia de tratamento da asma adaptado à nossa realidade. A seleção dos temas foi feita por um painel de especialistas que selecionaram tópicos ou perguntas relativas às mudanças mais significativas nos conceitos e, conseqüentemente, no manejo da asma na prática clínica. A cada especialista convidado coube revisar ou responder a um tópico ou pergunta dessas recomendações. Em uma segunda fase, três especialistas discutiram e estruturaram todos os textos encaminhados pelos demais e, em uma terceira fase, todos os especialistas revisaram e discutiram as presentes recomendações.

Conceito

A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Ela é definida pela história de sintomas respiratórios, tais como sibilos, dispneia, opressão torácica retroesternal e tosse, os quais variam com o tempo e na intensidade, sendo esses associados à limitação variável do fluxo aéreo.⁽¹⁾

Epidemiologia da asma no Brasil

A prevalência de sintomas de asma entre adolescentes no Brasil, de acordo com estudos internacionais, foi de 20%, uma das mais elevadas do mundo.⁽¹²⁾ Um estudo da Organização Mundial da Saúde entre adultos de

18 a 45 anos indicou que 23% dos brasileiros tiveram sintomas de asma no último ano.⁽¹³⁾ No entanto, apenas 12% da amostra tinham diagnóstico prévio de asma. Em 2012, um estudo com 109.104 adolescentes confirmou taxas de prevalência de sintomas de asma de 23% e de diagnóstico prévio de asma de 12%.⁽¹⁴⁾

Em 2013, ocorreram 129.728 internações e 2.047 mortes por asma no Brasil. As hospitalizações e a mortalidade estão diminuindo na maioria das regiões, em paralelo a um maior acesso aos tratamentos.⁽¹⁵⁾ O custo da asma não controlada é muito elevado para o sistema de saúde e para as famílias.⁽¹⁶⁾ Em casos de asma grave, estima-se que essa comprometa mais de um quarto da renda familiar entre usuários do Sistema Único de Saúde (SUS),^(16,17) mas esse custo pode ser significativamente reduzido com o controle adequado da doença.⁽¹⁸⁾ Entretanto, um inquérito nacional encontrou apenas 12,3% dos asmáticos com asma bem controlada.⁽¹⁹⁾

Várias intervenções municipais têm se mostrado eficazes no controle dos sintomas da asma, reduzindo o número de exacerbações e hospitalizações.^(20,21) Todavia, os problemas do subdiagnóstico e da falta de capacidade dos profissionais da atenção básica⁽²²⁾ requerem intervenção. Uma experiência nacional de treinamento de equipes de saúde da família por meio de cuidados colaborativos em doenças respiratórias crônicas e com apoio de especialistas tem sido bem sucedida e pode ser expandida.⁽²³⁾

Diferença entre controle e gravidade da asma

O conceito de controle da asma compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas atuais, como sintomas mínimos durante o dia e ausência de sintomas à noite, necessidade reduzida de medicação de alívio dos sintomas; ausência de limitação das atividades físicas; e redução de riscos futuros, como exacerbações, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento.^(1,24) Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada (Quadro 1).^(1,25,26) A avaliação do controle, em geral, é feita em relação às últimas 4 semanas.

A educação em asma e o manejo criterioso da terapia medicamentosa são intervenções fundamentais para o controle da doença. A avaliação periódica do controle da asma é um importante marcador dinâmico do nível da doença e o principal parâmetro para o julgamento da necessidade de ajuste no plano de tratamento do paciente.

Atualmente, além do questionário de controle da asma da *Global Initiative for Asthma* (GINA),⁽¹⁾ dispomos de outras ferramentas para a monitoração da asma, já adaptadas culturalmente para uso no Brasil, incluindo o Questionário de Controle da Asma⁽²⁵⁾ e o Teste de Controle da Asma.⁽²⁶⁾ A vantagem do uso dessas duas últimas ferramentas é sua avaliação numérica (Quadro 1), que facilita a compreensão do nível de controle da doença tanto pelo paciente quanto pelo médico. Embora a

Quadro 1. Definição de controle da asma por diferentes instrumentos.

Instrumento/itens	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA			
Sintomas diurnos > 2 vezes por semana			
Despertares noturnos por asma			
Medicação de resgate > 2 vezes por semana	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens
Limitação das atividades por asma			
ACQ-7^a		Escore	
Número de despertares noturnos/noite			
Intensidade dos sintomas			
Limitação das atividades por asma			
Intensidade da dispneia	≤ 0,75	0,75 a < 1,5	> 1,5
Sibilância (quanto tempo)			
Medicação de resgate			
VEF ₁ pré-broncodilatador			
ACT		Escore	
Limitação das atividades por asma			
Dispneia			
Despertares noturnos por asma	≥ 20	15-19	≤ 15
Medicação de resgate			
Autoavaliação do controle da asma			

GINA: *Global Initiative for Asthma*; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* com 7 itens – escore 0-7 por item; ACT: *Asthma Control Test* – escore 0-5 por item. ^aO ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicação de resgate, é referido como ACQ-5.

espirometria não faça parte da avaliação de controle da GINA⁽¹⁾ e do Teste de Controle da Asma,⁽²⁶⁾ quando disponível, a avaliação funcional deve ser feita a cada 3-6 meses para estimar o risco futuro de exacerbações e de perda acelerada da função pulmonar.

Enquanto o controle da asma expressa a intensidade com que as manifestações da asma são suprimidas pelo tratamento, apresentando variações em dias ou semanas, sua gravidade refere-se à quantidade de medicamentos necessária para atingir o controle, refletindo uma característica intrínseca da doença e que pode ser alterada lentamente com o tempo.⁽¹⁾

Fatores que influenciam o controle da asma

Os fatores que influenciam a resposta ao tratamento da asma incluem: diagnóstico incorreto; falta de adesão; uso de drogas que podem diminuir a resposta ao tratamento (anti-inflamatórios não esteroidais e β-bloqueadores); exposição domiciliar (por exemplo, poeira ou fumaça); exposição ocupacional; tabagismo; e outras comorbidades. Por isso, recomenda-se que, antes de qualquer modificação no tratamento da asma em pacientes com asma parcialmente ou não controlada, esses fatores que influenciam o controle da asma devam ser verificados.⁽¹⁾

Adesão ao tratamento

A principal causa de falta de controle da asma é a baixa adesão ao tratamento, decorrente de fatores voluntários (medos e mitos sobre o tratamento) e de fatores involuntários (falta de acesso ao tratamento ou dificuldade no uso do dispositivo).⁽¹⁾ No presente, a adesão ao tratamento da asma permanece baixa.⁽¹⁹⁾

A dificuldade na detecção da não adesão é o principal limitador para a abordagem desse problema. Um inquérito nacional revelou que apenas 32% dos asmáticos são aderentes ao tratamento.⁽¹⁹⁾ Avaliações por anamnese, por contagem de medicamentos, verificações do registro da farmácia, detecção de efeitos colaterais e outros métodos à nossa disposição não têm se mostrado suficientes, mas devem ser empregados. Há um interesse crescente no desenvolvimento de métodos mais acurados para aferir a adesão ao tratamento, e o uso de dispositivos eletrônicos pode ser uma alternativa.^(27,28)

Tabagismo

A exposição ao tabagismo passivo, tanto em crianças como em adultos, aumenta o risco de exacerbações e dificulta o controle da asma. Além disso, o tabagismo aumenta a gravidade da asma, piora o controle da doença, acelera a perda da função pulmonar e diminui a responsividade ao corticoide inalatório (CI).^(1,29) Asmáticos tabagistas têm risco aumentado de internações e de exacerbações graves.

Exposição ambiental e ocupacional

A exposição ambiental (por exemplo, poeiras e poluição), domiciliar (como queima de biomassa, ácaros, alérgenos de barata e pelo de animais) ou ocupacional (como alergias a látex, agentes de baixo peso molecular e material de limpeza) são fatores importantes associados à dificuldade de controle da asma. Adicionalmente, a exposição ocupacional pode ser a causa da asma (asma ocupacional).⁽³⁰⁾

Nesse sentido, é importante investigar cada paciente em relação às exposições associadas e, quando identificadas, essas devem, se possível, ser eliminadas (especialmente na asma ocupacional) ou minimizadas.

Uso de outras drogas que podem dificultar o controle da asma

Aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais podem causar exacerbação grave da asma em indivíduos sensibilizados, assim como β -bloqueadores por via oral ou formulações oftálmicas podem causar broncoespasmo. Nesses casos, a decisão sobre seu uso deve ser considerada individualmente, pesando riscos e benefícios.⁽¹⁾

Comorbidades

Uma investigação completa de todos os fatores associados à dificuldade do controle da asma em todos os asmáticos é desnecessária.⁽³¹⁾ Entretanto, nos casos de asma de difícil controle, que correspondem a 17,4% de todos os asmáticos adultos e a 74,1% daqueles em tratamento classificados nas etapas IV e V da GINA,⁽³²⁾ deve-se iniciar uma investigação sistematizada para se identificar e minimizar ou eliminar comorbidades — como refluxo gastroesofágico, obesidade, disfunção de cordas vocais, rinossinusite crônica, polipose nasal, ansiedade, depressão, apneia do sono, DPOC, aspergilose broncopulmonar alérgica, bronquiectasias, asma piorada ou causada por exposição ocupacional, entre outras — que possam piorar o controle da doença.

Tratamento preferencial de controle da asma

O tratamento da asma tem por objetivo atingir e manter o controle atual da doença e prevenir riscos futuros (exacerbações, instabilidade da doença, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento).⁽¹⁾ Isso implica em uma abordagem personalizada, incluindo, além do tratamento farmacológico, a educação do paciente, o plano de ação por escrito, o treinamento do uso do dispositivo inalatório e a revisão da técnica inalatória a cada consulta.

A base do tratamento medicamentoso da asma é constituída pelo uso de CI associado ou não a um *long-acting β_2 agonist* (LABA, β_2 -agonista de longa duração). Esses medicamentos estão disponíveis para uso no Brasil em diversas dosagens e dispositivos inalatórios (Tabela 1). Na prática clínica, a escolha da droga, do dispositivo inalatório e da respectiva dosagem deve ser baseada na avaliação do controle dos sintomas, nas características do paciente (fatores de risco, capacidade de usar o dispositivo de forma correta e custo), na preferência do paciente pelo dispositivo inalatório, no julgamento clínico e na disponibilidade do medicamento. Portanto, não existe uma droga, dose ou dispositivo inalatório que se aplique indistintamente a todos os asmáticos.

O tratamento de controle da asma é dividido em etapas de I a V,⁽¹⁾ nas quais a dose de CI é aumentada progressivamente e/ou outros tratamentos de controle

são adicionados (Figuras 1-3). Os medicamentos de controle recomendados nas diferentes etapas do tratamento estão descritos a seguir.

CI

A eficácia dos diferentes CIs varia de acordo com sua farmacocinética e farmacodinâmica, com a deposição pulmonar e com a adesão ao tratamento.^(1,33,34) A equivalência dos CIs, dividida em dosagens baixa, média e alta, está discriminada na Tabela 2.^(1,3,5,6,24) A avaliação da resposta ao tratamento com CI deve ser feita pela combinação de parâmetros clínicos e funcionais. Após a obtenção e manutenção do controle da asma por um tempo prolongado (não inferior a 3 meses), a dose do CI pode ser reduzida para uma dose mínima, objetivando utilizar a menor dose para manter o controle da asma.

O uso de CI pode causar efeitos adversos locais, como irritação da garganta, disфонia e candidíase.^(1,35) O risco de efeitos adversos diminui com o emprego de inalador pressurizado dosimetrado com espaçador e com higiene oral após a inalação de cada dose do CI. A utilização de doses altas de CI por tempo prolongado aumenta o risco de efeitos adversos sistêmicos, como redução da densidade mineral óssea, infecções respiratórias (incluindo tuberculose), catarata, glaucoma e supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.^(1,36-39)

CI associado a LABA

A associação de CI com um LABA ou LABA de ultralonga duração é o tratamento de controle preferencial nas etapas III a V da asma,⁽¹⁾ ou seja, quando o tratamento com CI isolado não é suficiente para atingir e manter o controle da doença. As evidências para o uso da associação CI + LABA como tratamento de controle preferencial nas etapas III-V do tratamento da asma são muito robustas.⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾

Em sua mais recente edição, a GINA amplia essa recomendação, indicando a associação de baixas doses de CI + formoterol por demanda como tratamento preferencial para o controle da asma na etapa I. Na etapa II a recomendação de tratamento preferencial é opcional: CI em baixas doses continuamente ou CI + formoterol por demanda.⁽¹⁾

A recomendação para o uso de CI + formoterol na etapa I do tratamento de asmáticos com idade > 12 anos baseia-se em evidências indiretas de outros estudos com essa associação na asma leve.⁽⁴⁸⁾ As recomendações atuais da GINA⁽¹⁾ para a etapa II do tratamento da asma baseiam-se em dois grandes ensaios clínicos randomizados (ECRs) de não inferioridade, controlados e duplo-cegos que avaliaram o uso de budesonida + formoterol em doses baixas (200/6 μ g) por demanda vs. CI em dose fixa, com duração de 52 semanas, em pacientes com asma leve.^(49,50) Os resultados dos estudos mostraram que CI em dose fixa foi melhor no controle de sintomas; porém, a opção de budesonida + formoterol por demanda não foi inferior na redução de exacerbações e foi superior ao uso de um *short-acting β_2 agonist* (SABA, β_2 -agonista de curta

Tabela 1. Tabela de medicamentos de controle inalatórios para asma disponíveis para uso no Brasil.^a

Corticoide inalatório isolado				
Fármacos	Dispositivo inalatório (número de doses)	Nome comercial	Dose dispensada	Faixa etária aprovada em bula
BDP (HFA) ^b	DPD (200)	Clenil spray	50 µg	Crianças e adultos
			200 ou 250 µg	Somente adultos
BDP	DPI cápsulas (60)	Miflasona	200 ou 400 µg	Crianças e adultos
BUD	DPI cápsulas (15 e 60)	Busonid caps	200 ou 400 µg	≥ 6 anos
FTC	Diskus (60)	Flixotide	50 ou 250 µg	≥ 4 anos
FTC (HFA)	DPD (60)	Flixotide spray	50 µg	≥ 1 ano
			250 µg	≥ 4 anos
MOM	DPI - cápsulas (60)	Oximax	200 ou 400 µg	≥ 12 anos
Corticoide inalatório em combinação com LABA				
Fármacos	Dispositivo inalatório (número de doses)	Nome comercial	Dose dispensada	Faixa etária aprovada em bula
FORM + BUD	Aerocaps cápsula única (15/30/60)	Alenia	6/100 µg ou 6/200 µg	≥ 4 anos
FORM + BUD	Aerolizer cápsulas separadas (60)	Foraseq	12/400 µg	≥ 6 anos
			6/200 µg ou 12/400 µg	≥ 6 anos
FORM + BUD	Turbuhaler (60)	Symbicort	6/100 µg ou 6/200 µg	≥ 4 anos
		Turbuhaler		12/400 µg
FORM + BUD (HFA)	DPD (120)	Symbicort;	6/100 µg	≥ 6 anos
		Vannair spray	6/200 µg	≥ 12 anos
FORM + BDP (HFA) ^b	DPD (120)	Fostair spray	6/100 µg	≥ 18 anos
FORM + BDP ^b	Next (120)	Fostair IPD	6/100 µg	≥ 18 anos
FORM + FTC	CDM-Haller cápsula única (60)	Lugano	12/250 µg	≥ 12 anos
SALM + FTC (HFA)	Diskus (60)	Seretide Diskus	50/100 µg	≥ 4 anos
			50/200 µg ou 50/500 µg	≥ 12 anos
SALM + FTC (HFA)	DPD (120)	Seretide spray	25/50 µg	≥ 4 anos
			25/125 µg ou 25/250 µg	≥ 12 anos
Corticoide inalatório em combinação com SABA				
Fármacos	Dispositivo inalatório (número de doses)	Nome comercial	Dose dispensada	Faixa etária aprovada em bula
BDP (HFA)	DPD (200)	Clenil	50/100 µg	≥ 6 anos
		Compositum HFA		
	Solução para nebulização	Clenil	400 µg g/mL e 800 µg /mL	Crianças e adultos
		Compositum A		
Corticoide inalatório em combinação com LABA de ultralonga duração				
Fármacos	Dispositivo inalatório (número de doses)	Nome comercial	Dose dispensada	Faixa etária aprovada em bula
FF + VI	Ellipta (30)	Relvar	100/25 µg ou 200/25 µg	≥ 12 anos
LAMA				
Fármacos	Dispositivo inalatório (número de doses)	Nome comercial	Dose dispensada	Faixa etária aprovada em bula
Tiotrópio (NS)	Respimat (60)	Spiriva	2,5 µg	≥ 6 anos

BDP: dipropionato de beclometasona; HFA: hidrofluoralcano; DPD: dispositivo pressurizado dosimetrado; DPI: dispositivo de pó inalatório; BUD: budesonida; FTC: propionato de fluticasona; MOM: furoato de mometasona; LABA: *long-acting β₂ agonist* (β_2 -agonista de longa duração); FORM: fumarato de formoterol; SALM: xinafoato de salmeterol; SABA: *short-acting β₂ agonist* (β_2 -agonista de curta duração); FF: furoato de fluticasona; VI: vilanterol; LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (LAMA, antagonista muscarínico de longa duração); e NS: névoa seca. ^aAs indicações de cada dosagem dos medicamentos foram retiradas das bulas do medicamentos aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Verificar as equivalências dos medicamentos nesta tabela e idades com evidência para uso clínico. ^bPartícula extrafina.

duração) isolado. Mais recentemente, esses resultados foram confirmados em estudo aberto pragmático.⁽⁵¹⁾

O racional para o uso da associação CI + LABA é baseado em fortes evidências de que essa associação

é mais eficaz em controlar os sintomas da asma e reduzir as exacerbações e a perda acelerada da função pulmonar após exacerbações do que a monoterapia com CI.^(40-47,52) Além disso, existem evidências mostrando

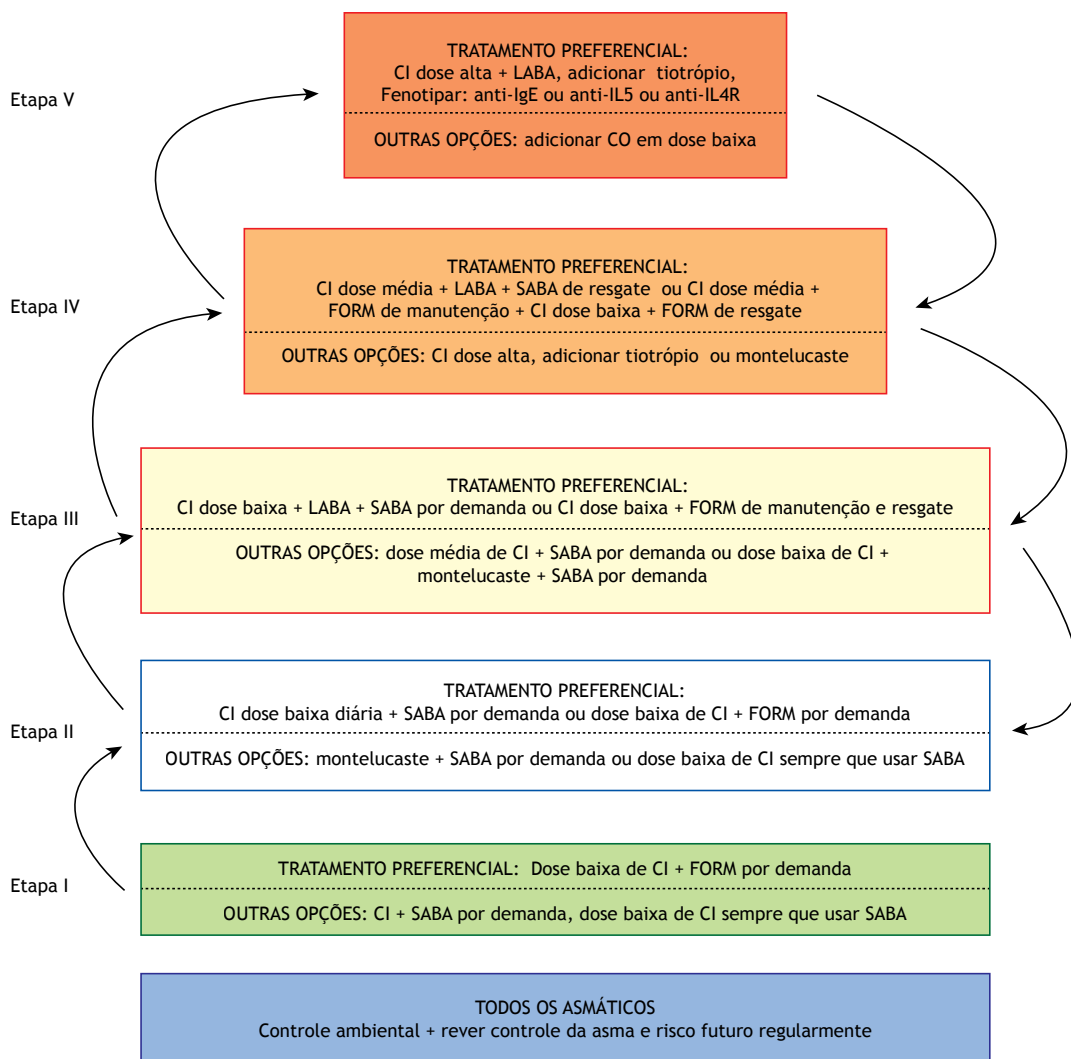


Figura 1. Manejo da asma em pacientes com idade ≥ 12 anos. CI: corticoide inalatório; LABA: *long-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de longa duração); CO: corticoide oral; SABA: *short-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de curta duração); e FORM: fumarato de formoterol.

que a associação CI + LABA resulta em um efeito sinérgico dessas drogas, o que possibilita uma maior eficácia anti-inflamatória com uma menor dose de CI e, conseqüentemente, com menos efeitos adversos.⁽⁵³⁾

Estudos recentes que incluíram um grande número de asmáticos adultos e adolescentes usando a associação CI + LABA em comparação àqueles usando a mesma dose de CI em monoterapia mostraram uma redução de 16,5%⁽⁴⁵⁾ e 21%⁽⁴⁶⁾ nas exacerbações graves. Esse efeito foi ainda mais expressivo entre adolescentes, cuja redução nas exacerbações graves da asma foi de 35%.⁽⁴⁵⁾

A segurança da associação de CI + LABA foi testada em ECRs multicêntricos e multinacionais em adultos^(45,46) e em crianças⁽⁴⁷⁾ realizados por determinação da *Food and Drug Administration*, envolvendo no total mais de 20.000 asmáticos com idade ≥ 12 anos e mais de 6.000 crianças com idade de 4-11 anos de idade.⁽⁴⁷⁾ Os resultados desses estudos mostram que as associações

budesonida + formoterol e salmeterol + fluticasona não aumentam o risco de hospitalizações relacionadas à asma e nem o número de intubações ou de mortes relacionadas à asma em comparação com o uso de CI isolado. Entretanto, o uso de LABA como monoterapia na asma está contraindicado por aumentar o risco de hospitalização e morte por asma.⁽⁵⁴⁾ Esses achados são considerados efeitos de classe.

Estratégia de uso do CI + LABA: dose fixa ou dose variável

O uso da associação CI + LABA no tratamento da asma pode ser indicado em dose fixa associada a um SABA de resgate, ou ainda em dose variável com budesonida + formoterol ou beclometasona + formoterol de manutenção e resgate, usando um único inalador.⁽¹⁾ A eficácia das estratégias fixa ou variável está confirmada por diversas meta-análises, ECRs e estudos de vida real.^(40-46,55)

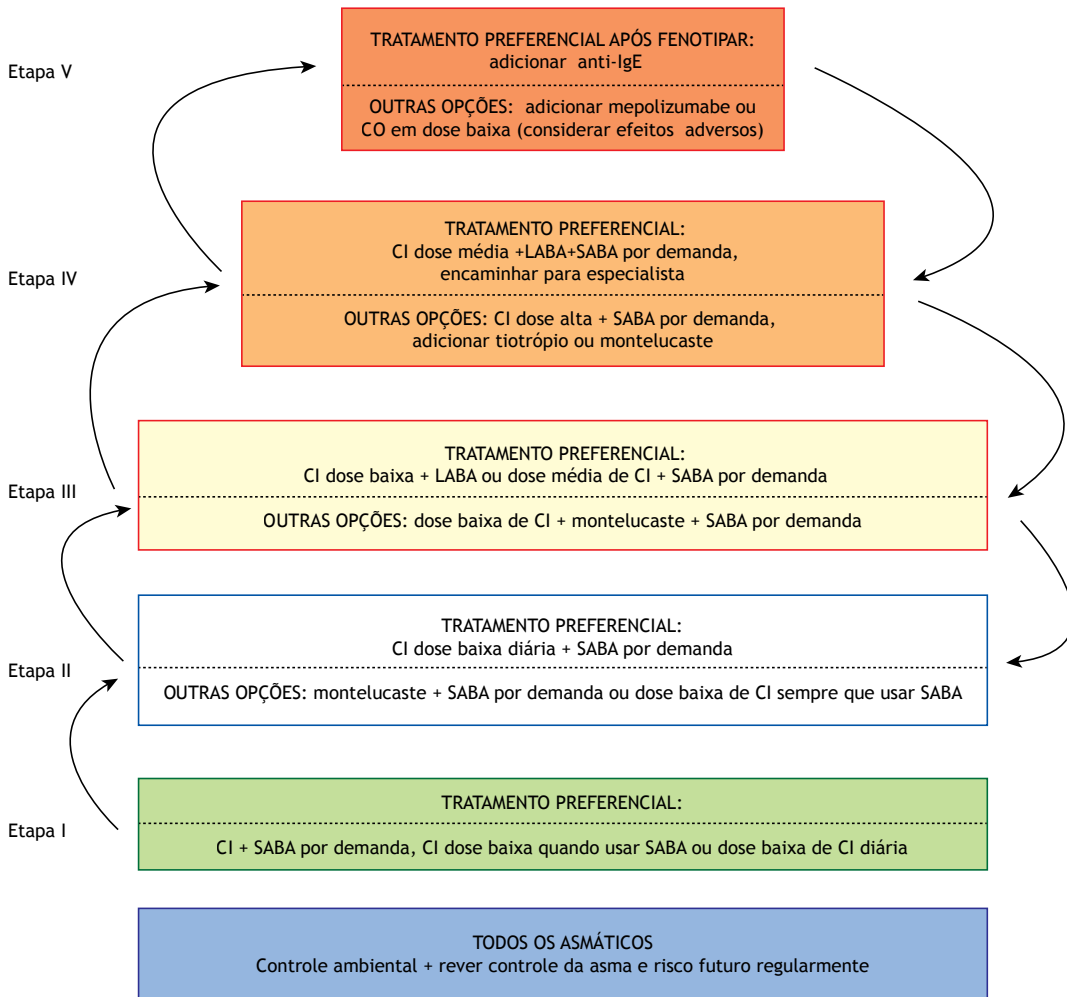


Figura 2. Manejo da asma em crianças com idade entre 6 e 11 anos. CO: corticoide oral; CI: corticoide inalatório; LABA: long-acting β_2 agonist (β_2 -agonista de longa duração); e SABA: short-acting β_2 agonist (β_2 -agonista de curta duração).

Até o presente, nenhuma meta-análise comprovou a superioridade de uma ou de outra estratégia^(44,55) e, dessa forma, a GINA recomenda a associação CI + LABA sem distinção da estratégia (fixa ou variável) para o tratamento da asma nas etapas III-V.⁽¹⁾ Uma meta-análise recente⁽⁵⁵⁾ reuniu 64 ECRs (cerca de 60.000 pacientes no total) comparando as estratégias de uso de dose fixa ou variável com diversas combinações de CI + LABA. Os resultados mostraram que, para a associação CI + LABA, ambas as estratégias são mais efetivas para prevenir as exacerbações graves da asma do que o uso de CI em monoterapia. Portanto, a escolha das estratégias fixa ou variável deve ser determinada pelo médico, após a avaliação das características do paciente e de suas preferências.

Na estratégia de manutenção e resgate com CI + formoterol, o ajuste da dose é feito pelo paciente na presença de sintomas. O racional para a estratégia de manutenção e resgate com CI + formoterol é a associação da terapia anti-inflamatória de manutenção ao uso de um LABA com início de ação rápido.^(41,44,55) Nessa estratégia, recomenda-se manter uma dose fixa,

em geral de 12/12 h, e doses adicionais, se necessário, até mais seis vezes por dia (o limite máximo é de até 12 inalações/dia). Adicionalmente, a estratégia de manutenção e resgate reduz o risco de exacerbações com menores doses de CI.^(41,44)

Manejo da asma por etapas baseado no controle

O tratamento individualizado da asma de acordo com o controle da doença, características e preferências do paciente e acesso ao tratamento⁽¹⁾ implica em consultas mais frequentes (a cada 3-6 meses) e acompanhamento regular do asmático. O racional para o ajuste do tratamento da asma é obter e manter o controle da doença, além de reduzir os riscos futuros^(1-4,6) com a menor dose possível de medicação de controle. Todo paciente deve receber um plano de ação atualizado, e os resultados do ajuste da dose devem ser acompanhados, se possível, com medidas objetivas.

O ajuste da dose (aumento ou redução) do tratamento de controle deve ser feito com ferramentas objetivas que indicam o grau de controle da asma (Quadro 1). Se

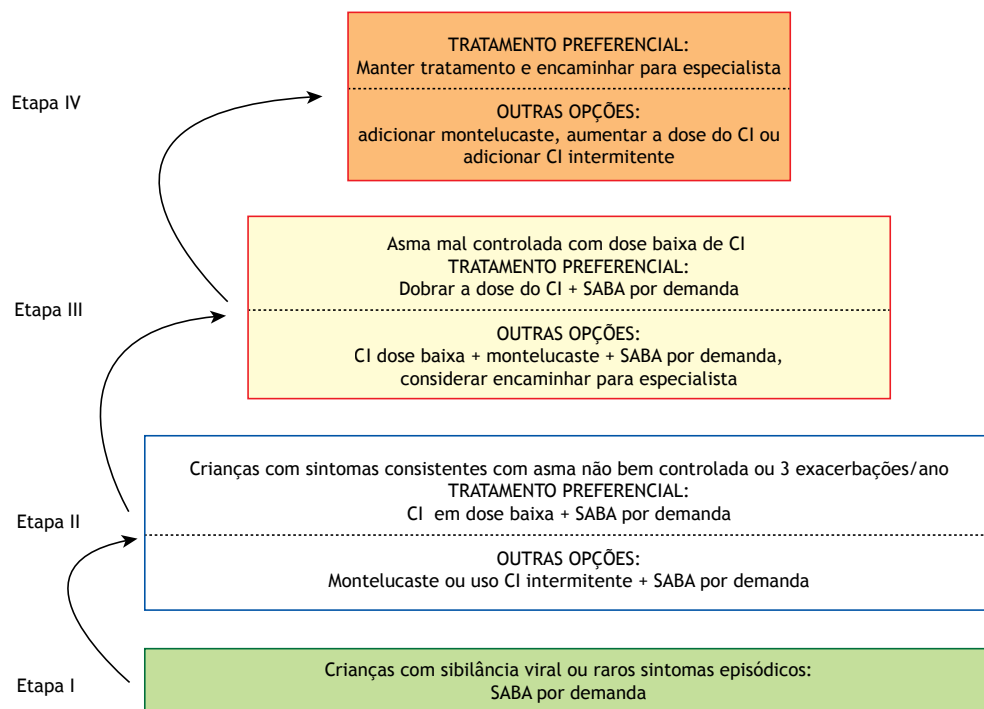


Figura 3. Manejo da asma em crianças com idade < 6 anos. CI: corticoide inalatório; e SABA: *short-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de curta duração).

a asma não estiver controlada, ajusta-se a medicação subindo as etapas e, vice-versa, se a asma estiver controlada (Figuras 1 e 2).

Antes de se considerar qualquer aumento ou redução da dose da medicação de controle, é essencial observar que as estratégias de ajuste das doses devem ser centradas no paciente, incluindo a avaliação da estabilidade da asma (o que significa controle atual e ausência de exacerbações graves no último ano), da adesão ao tratamento, do controle das comorbidades, do risco de exacerbações, da exposição ocupacional e ambiental, da etapa do tratamento e dos potenciais efeitos adversos da medicação.^(1,56) Existem poucos estudos sobre a melhor oportunidade para a redução das doses. Se muito precoce, o paciente corre o risco de exacerbações.⁽¹⁾ Entretanto, a cessação do uso de CI é contraindicada por aumentar esse risco.^(56,57)

Na estratégia dose fixa, o ajuste do tratamento deve ser realizado periodicamente, aumentando ou diminuindo a dose conforme o nível de controle. Em pacientes usando CI + formoterol de manutenção e resgate, o ajuste da dose é feito pelo próprio paciente de acordo com a percepção de seus sintomas, mas deve-se acompanhar o controle da doença e as alterações funcionais.

Uma meta-análise recente⁽⁵⁸⁾ envolvendo seis ECRs com adultos com asma bem controlada recebendo CI em monoterapia e três ECRs com o mesmo tipo de pacientes recebendo CI + LABA mostrou ser possível uma redução de 50-60% da dose de CI sem o aumento de exacerbações. Embora essa meta-análise⁽⁵⁸⁾ não

tivesse força de evidência suficiente para determinar se diminuir a dose de CI é mais benéfico do que prejudicial, a redução da dose deve ser tentada sempre para evitar o uso de doses mais altas do que o necessário.

Outra possibilidade de ajuste da medicação de controle seria eliminar o LABA da associação, retornando à monoterapia com CI. Os resultados de uma meta-análise em adultos⁽⁵⁹⁾ mostraram que a eliminação do LABA leva à diminuição da qualidade de vida e do controle da asma. Uma subanálise de um ECR recente⁽⁴⁵⁾ comparando CI + LABA com CI em monoterapia mostrou que, em pacientes bem controlados com CI + LABA, a mudança para CI em monoterapia aumenta significativamente o risco de exacerbações. Portanto, não se recomenda a retirada do LABA em pacientes controlados com a associação CI + LABA.

OPÇÕES ALTERNATIVAS PARA O TRATAMENTO DE CONTROLE DA ASMA

Conforme mencionado anteriormente, a base do tratamento medicamentoso para atingir o controle e prevenir os riscos futuros na asma é o uso de CI associado ou não a um LABA. Porém, outros medicamentos têm um papel importante, seja no alívio dos sintomas, como o SABA, ou como uma opção ao tratamento de controle de primeira linha, ou ainda com a adição do tratamento de manutenção anterior naqueles pacientes que não atingiram o controle.

CI associado a SABA por demanda

A associação CI + SABA por demanda está indicada como outra opção de tratamento de controle nas etapas

Tabela 2. Equivalência das doses de corticoides inalatórios licenciados para uso no Brasil.^a

ADULTOS E ADOLESCENTES (≥ 12 anos)				
Corticoide	Tipo de dispositivo	Dose baixa, µg/dia ^b	Dose média, µg/dia	Dose alta, µg/dia ^c
Dipropionato de beclometasona	DPI, HFA	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	DPI, HFA	200-400	> 400-800	> 800
Propionato de fluticasona	DPI, HFA	100-250	> 250-500	> 500
Furoato de fluticasona	DPI	nd	100	200
Furoato de mometasona	DPI	110-220	> 220-440	> 440
CRIANÇAS 6-11 ANOS DE IDADE				
Corticoide	Tipo de dispositivo	Dose baixa, µg/dia ^b	Dose média, µg/dia	Dose alta, µg/dia ^c
Dipropionato de beclometasona	DPI, HFA	50-100	> 100-200	> 200
Budesonida	DPI	100-200	> 200-500	> 500
	Flaconetes	250-500	> 500-1.000	> 1.000
Propionato de fluticasona	HFA	100-200	> 200-500	> 500
	DPI	100-200	> 200-400	> 400
Furoato de mometasona	DPI	110	≥ 220 < 440	≥ 440
CRIANÇAS < 6 ANOS DE IDADE				
Corticoide	Tipo de dispositivo	Dose baixa, µg/dia	Idade	
Dipropionato de beclometasona	HFA	100	≥ 5 anos	
Budesonida	Flaconete	500	≥ 6 meses	
Propionato de fluticasona	HFA	50	≥ 4 anos	
Furoato de mometasona	DPI	110	≥ 4 anos	

DPI: dispositivo de pó inalatório; HFA: hidrofluoralcano, dispositivo pressurizado; e nd: não disponível. ^aDose etiquetada na caixa do medicamento. ^bDose padrão para iniciar e manter o tratamento da maioria dos pacientes.^(2,9) ^cAumentam muito a frequência e intensidade dos efeitos colaterais sistêmicos.

I e II da GINA 2019.⁽¹⁾ Essa indicação é baseada em estudos⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ realizados incluindo pacientes na etapa II que utilizaram CI e SABA em dispositivos separados ou únicos que mostraram que essa estratégia reduziu significativamente as exacerbações quando comparada a com o uso de SABA isolado, além de diminuir o risco de uso excessivo de SABA, já que a adesão ao CI isolado nessa população pouco sintomática é baixa. Além disso, a combinação CI + SABA está disponível em muitos países, inclusive no Brasil, e é mais barata do que a combinação de CI + LABA.

Montelucaste

O montelucaste é um antagonista de receptores de leucotrienos que atua bloqueando a broncoconstrição e reduzindo a inflamação da via aérea. Tem efeito não inferior ao CI no controle da asma,⁽⁶³⁾ porém seu efeito na redução das exacerbações é menor. O montelucaste associado ao CI está incluído como outra opção de tratamento nas etapas II a IV da GINA.⁽¹⁾ O montelucaste também pode ser adicionado à associação CI + LABA na tentativa de melhorar o controle da asma (etapa IV) e pode ser uma opção ao uso de SABA na asma induzida por exercício, sendo usado diariamente ou de forma intermitente.⁽⁶⁴⁾ A dose recomendada para asmáticos de 2 a 5 anos de idade é de 4 mg; de 6 a 14 anos é de 5 mg; e ≥ 15 anos é de 10 mg, uma vez ao dia.^(65,66)

TRATAMENTO DE RESGATE COM SABA

Na etapa I do tratamento da GINA, o uso de SABA associado a um CI é a opção alternativa ao uso de

doses baixas de CI + formoterol por demanda. Em pacientes em uso de CI ou CI + LABA em dose fixa, o SABA é indicado como opção de medicação de resgate em todas as etapas do tratamento da asma.⁽¹⁾

O uso de SABA por demanda (sempre associado a CI) é eficaz no alívio imediato dos sintomas e na prevenção em curto prazo dos sintomas induzidos por exercício. A frequência de uso de SABA é um dos parâmetros que definem qual tratamento de manutenção é o mais apropriado, e a redução do seu uso é uma das metas do tratamento da asma.⁽¹⁾ O uso excessivo de SABA (> 3 *canisters* no ano) está associado a um maior risco de exacerbações, e o uso de > 1 *canister*/mês está associado a um maior risco de morte por asma.⁽¹⁾

MANEJO DA ASMA EM CRIANÇAS DE 6-11 ANOS

Com o objetivo de redução de risco e controle dos sintomas, a linha central do tratamento medicamentoso de pacientes com asma em idade escolar (6-11 anos) é semelhante à de pacientes adolescentes e adultos (Figura 2). Exceto por algumas particularidades relacionadas à segurança do corticoide, não há quase nenhum estudo sobre o uso de alguns medicamentos nessa faixa etária. Como recomendação preferencial nas etapas de tratamento, os principais fármacos de controle utilizados (CI, LABA e antileucotrieno) são os mesmos para pacientes maiores de 12 anos. Nos últimos anos, o omalizumabe (anti-IgE), e mais recentemente, o tiotrópio (anticolinérgico) e o

mepolizumabe (anti-IL-5) tornaram-se alternativas de tratamento para crianças de 6-11 anos com asma grave. A seguir, são apresentadas as características particulares do tratamento farmacológico nessa faixa etária, considerando-se as etapas de tratamento da GINA⁽¹⁾:

- Etapa I: sempre que for necessário, usar SABA e associar CI durante o período de sintomas.⁽⁶¹⁾
- Etapa II: o tratamento preferencial é com CI contínuo em doses baixas.
- Etapa III: tratamento com CI em doses moderadas ou CI em doses baixas associado a LABA.
- Etapa IV: pacientes sem controle da doença na etapa III devem manter o tratamento de controle e ser encaminhados para um especialista, o qual irá avaliar a necessidade de aumentar a dose do CI e/ou associar tiotrópio.
- Etapa V: tiotrópio, omalizumabe e mepolizumabe são opções para essa faixa etária, conforme a avaliação fenotípica da asma e a experiência clínica do especialista. Após muitos anos como primeira opção, o uso de corticoide oral (CO) em doses baixas tornou-se a última opção para associação nessa etapa do tratamento.

De todos os eventos adversos do CI, o crescimento, o metabolismo ósseo e o risco de fraturas em crianças e adolescentes têm sido o foco maior de estudos nos últimos anos. Mesmo sabendo que a asma grave e não controlada pode prejudicar o crescimento da criança, até o presente, estudos mostram que o uso regular de CI na infância causa uma redução transitória da velocidade de crescimento e parece resultar em uma pequena redução na estatura final.⁽⁶⁷⁾ A osteopenia e o risco de fraturas estão associados ao uso mais frequente de corticosteroides sistêmicos (orais ou injetáveis).^(68,69) Dessa forma, os benefícios do CI no controle da asma superam os potenciais efeitos adversos no crescimento.

MANEJO DA ASMA EM CRIANÇAS MENORES DE 6 ANOS

O diagnóstico de asma é mais provável em crianças que apresentam tosse, sibilância recorrente (durante o sono ou desencadeada por gatilhos, tais como atividade física, risada, choro ou exposição ao tabaco ou à poluição), dificuldade respiratória (aos exercícios, risadas ou choro), redução de atividades físicas, pai ou mãe portador de asma e história pregressa de outras alergias (dermatite ou rinite atópica), assim como quando o teste terapêutico é positivo com baixa dose de CI (melhora clínica durante 2-3 meses de tratamento e piora do controle quando o tratamento é interrompido).⁽¹⁾

Tratamento de manutenção

O objetivo do tratamento é atingir o controle, mantendo a atividade normal da criança, com o mínimo de medicamentos. Visa também reduzir as crises, permitir o desenvolvimento pulmonar saudável e evitar efeitos colaterais.

O tratamento preventivo deve ser instituído se o quadro clínico for compatível com asma e se os sintomas não estiverem controlados. Se o diagnóstico for duvidoso, usar SABA de resgate. Entretanto, se os episódios de sibilância se tornarem recorrentes, recomenda-se o teste terapêutico com doses baixas de CI.

O tratamento inalatório deve ser feito com inalador pressurizado dosimetrado via espaçador com máscara (para crianças com idade < 4 anos) e sem máscara em crianças maiores. Os responsáveis pela criança devem ser orientados sobre o uso correto da técnica inalatória adequada. A equivalência da dose dos CIs nessa faixa etária está descrita na Tabela 2. O ajuste do tratamento deve ser feito de acordo com o controle da asma (Figura 3).

A resposta ao tratamento deve ser avaliada. Na ausência de resposta descontinuar o tratamento e considerar diagnósticos alternativos. Na ausência de controle satisfatório da asma com CI em doses moderadas associado a montelucaste, pode-se ser considerado acrescentar um LABA. Ressaltamos que existem poucos estudos avaliando a eficácia e a segurança dessa combinação nessa faixa etária.^(47,70,71) Nessa situação, deve-se considerar o encaminhamento do paciente para um especialista.

Tratamento de resgate

As crises devem ser tratadas com 200 µg de salbutamol ou equivalente, com uso de espaçador com ou sem máscara. Repetir a cada 20 min a mesma dose se necessário. Se usar mais de 6 jatos de salbutamol nas 2 primeiras horas, pode-se associar brometo de ipratrópio, 80 µg (ou 250 µg por nebulização) a cada 20 min por 1 h.⁽⁷²⁾ Na ausência de resposta satisfatória recomenda-se procurar atendimento médico imediatamente.

O uso de CO nas crises não é recomendado de rotina, devendo ser restrito às crises com necessidade de atendimento de urgência. Nesses casos, priorizar doses baixas e o menor número de dias possível (1-2 mg/kg por dia de prednisona/prednisolona por 3-5 dias, com dose máxima de 20 mg por dia para crianças ≤ 2 anos e de até 30 mg por dia para crianças > 2 e ≤ 5 anos). Após consulta de emergência, o paciente deve ser reavaliado em 24-48 h e, posteriormente, dentro de 3-4 semanas.

MANEJO DA ASMA GRAVE

A asma grave é definida como aquela que permanece não controlada com o tratamento máximo otimizado ou que necessita desse tratamento para evitar que a doença se torne não controlada (na tentativa de reduzir a dose de CI ou CO), apesar da supressão ou minimização dos fatores que pioram o controle da asma.^(73,74) O tratamento máximo significa o uso de doses altas de CI e de um segundo medicamento de controle no ano anterior ou o uso de CO em ≥ 50% dos dias no ano anterior.⁽⁷³⁾

A asma grave é um subgrupo da asma de difícil controle. Um estudo recente publicado por Hekking et al.⁽³²⁾ estimou que a prevalência de asma de difícil controle é de 17,4% e que apenas 3,6% dos pacientes portadores de asma de difícil controle têm asma grave.⁽⁷⁴⁾ Portanto, o diagnóstico de asma grave é retrospectivo. Em muitos asmáticos a supressão ou minimização dos fatores modificáveis associados à falta de controle nem sempre é possível, o que pode dificultar o diagnóstico de asma grave.

Tiotrópio

O brometo de tiotrópio, na dose de 5 µg/dia, está indicado como terapia adjuvante para asmáticos com idade > 6 anos com asma não controlada nas etapas IV e V da GINA.⁽⁴⁾ Uma revisão sistemática evidenciou que a associação de tiotrópio ao CI + LABA melhora a função pulmonar e reduz a taxa de exacerbações.⁽⁷⁵⁾

Embora não haja estudos comparando o uso de tiotrópio com imunobiológicos ou que estabeleçam qual o medicamento preferencial na sequência da adição dos diversos medicamentos de controle na etapa V, por motivos de acessibilidade, a indicação de tiotrópio poderia anteceder à de um imunobiológico.⁽⁷⁶⁾ Em pacientes com doença menos grave (etapa III), o tiotrópio pode ser uma opção alternativa ao uso de LABAs, quando esses não são bem tolerados pelos pacientes, apresentam um maior risco de eventos adversos ou são ineficazes.⁽⁷⁷⁾ Relatos de efeitos adversos tipicamente associados a drogas anticolinérgicas, como boca seca e retenção urinária, são pouco frequentes em asmáticos.⁽⁷⁸⁾

Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE,⁽⁷⁹⁾ aprovado no Brasil, e indicado na etapa V para o tratamento da asma alérgica grave. Uma revisão⁽⁸⁰⁾ que avaliou 25 ECRs em pacientes com asma alérgica moderada a grave mostrou que o omalizumabe, quando comparado com placebo, reduz as exacerbações em aproximadamente 25%, diminui o número de hospitalizações e permite uma pequena redução da dose de CI. Uma revisão sistemática de 42 estudos de vida real,⁽⁸¹⁾ entre os quais 2 estudos brasileiros,^(82,83) mostrou que o omalizumabe melhora o controle da asma, diminui o número de atendimentos de emergência e de hospitalizações e permite a redução da dose de CO e/ou CI.

O omalizumabe está indicado para portadores de asma grave com idade ≥ 6 anos. A dose é variável de acordo com peso (20-150 kg) e IgE sérica total (30-1.500 UI/mL), administrado por via subcutânea, a cada 2 ou 4 semanas. Não há um preditor ou desfecho único de resposta ao tratamento. Recomenda-se a avaliação da sua eficácia baseada em desfechos clínicos após seu uso por 16 semanas.⁽⁸⁴⁾ Em geral, ele é bem tolerado. Apesar do baixo risco de anafilaxia (0,07-0,14%), os pacientes devem receber a medicação e ser monitorados em um ambiente com equipamento

adequado para reanimação cardiopulmonar após a administração de cada dose.⁽⁸⁴⁾

Mepolizumabe

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a IL-5 de se ligar aos seus receptores nos eosinófilos e, conseqüentemente, reduz a inflamação eosinofílica.⁽⁸⁵⁾

Diversos ECRs⁽⁸⁶⁻⁹¹⁾ e uma meta-análise⁽⁹²⁾ mostraram que a adição de mepolizumabe ao tratamento da asma grave melhora os sintomas e a função pulmonar, reduz as exacerbações, tem efeito poupador de CO em asmáticos dependentes dessa droga e produz uma melhora significativa e clinicamente importante na qualidade de vida.

O mepolizumabe está indicado no Brasil para o tratamento da asma grave eosinofílica a partir de 6 anos de idade, na etapa V de tratamento.^(74,91) No caso do mepolizumabe, os estudos utilizaram eosinófilos no sangue periférico ≥ 150 células/µL no momento da avaliação ou ≥ 300 células/µL nos 12 meses anteriores para caracterizar a eosinofilia.^(74,91)

O mepolizumabe deve ser utilizado na dose de 100 mg por via subcutânea a cada 4 semanas e raramente causa reações de hipersensibilidade.

Benralizumabe

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1-kappa, indicado como terapia adicional em portadores de asma eosinofílica grave. Ao ligar-se ao receptor alfa da IL-5, leva a apoptose do eosinófilo, determinando uma rápida e quase completa depleção dos níveis de eosinófilos séricos.⁽⁹³⁾

Diversos ECRs⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾ e uma meta-análise⁽⁹²⁾ mostraram que a adição de benralizumabe ao tratamento usual na etapa V reduz a taxa de exacerbações e a necessidade de uso crônico de CO, com melhora de sintomas e da função pulmonar. Os estudos utilizaram eosinófilos no sangue periférico ≥ 300 células/µL para classificar asma grave eosinofílica.

O benralizumabe está indicado no Brasil a partir dos 18 anos de idade na etapa V do tratamento^(1,74) e está disponível como seringa de dose única. A dose recomendada é de 30 mg, administrados por via subcutânea, a cada 4 semanas durante as primeiras três doses e, em seguida, a cada 8 semanas. O benralizumabe raramente causa reações de hipersensibilidade.

CO em baixas doses

O uso de CO está indicado como terapia adicional em pacientes com asma grave não controlada na etapa V.^(1,74) Antes de se iniciar o uso de CO de manutenção, é fundamental rever todas as condições que podem estar associadas à falta de resposta ao tratamento da asma (medicações em uso, adesão, técnica inalatória, comorbidades e exposições). Seu uso prolongado pode causar efeitos adversos graves, entre eles, retardo do crescimento em crianças, glaucoma, catarata, diabetes

mellitus, osteoporose, infecções e bloqueio do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.^(73,74,98)

Algumas estratégias, como o uso do CO em baixas doses ($\leq 7,5$ mg de prednisolona) e/ou em dias alternados podem minimizar os riscos de efeitos adversos. Após o uso prolongado de CO (> 3 meses), o paciente deve ser monitorado permanentemente, devido ao risco de insuficiência adrenal aguda em casos de trauma, doenças agudas ou cirurgia. Nesses casos, pode ser necessária a reposição de corticoide.^(1,73,74) O uso de CO em baixas doses (com ou sem um antifúngico) também pode ser indicado para o tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica.⁽⁷⁴⁾

Azitromicina

O uso da azitromicina na asma é controverso. Uma revisão sistemática da literatura de 2015 avaliou todos os ensaios clínicos envolvendo azitromicina até então e concluiu que não havia evidências de que seu uso seria melhor do que o de placebo para a maioria dos desfechos clínicos.⁽⁹⁹⁾ No entanto, um ECR recente mostrou melhora do controle da asma e redução das exacerbações na asma eosinofílica e não eosinofílica com o uso de azitromicina oral na dose de 500 mg três vezes por semana durante 12 meses.⁽¹⁰⁰⁾ Contudo, o uso da azitromicina é *off-label* e pode estar associado a efeitos adversos, tais como ototoxicidade, arritmia cardíaca e aumento do intervalo QT, além do aumento da resistência bacteriana. Mais estudos são necessários para comprovar sua eficácia e segurança no controle da asma.⁽¹⁾

Outras drogas no tratamento da asma grave

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal contra o receptor alfa da IL-4,⁽¹⁰¹⁾ indicado para o tratamento da asma grave com inflamação T2 alta, caracterizada por eosinófilos e/ou fração exalada de óxido nítrico elevados, para pacientes > 12 anos de idade. Ao ligar-se ao receptor da IL-4, o dupilumabe também inibe a atividade da IL-13, a qual também tem um papel importante nesse fenótipo da asma. O dupilumabe reduz as exacerbações da asma, permite a redução gradual do uso de CO e melhora a função pulmonar.⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁵⁾ A dose inicial recomendada é de 400 mg por via subcutânea, seguida de 200 mg em semanas alternadas, ou uma dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg administradas a cada 2 semanas, para pacientes em uso de CO ou com comorbidades (dermatite atópica, polipose nasal ou esofagite eosinofílica). No Brasil, o dupilumabe já é utilizado para dermatite atópica e deve ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para uso clínico na asma.

O reslizumabe é um anticorpo monoclonal contra a IL-5 para o tratamento da asma eosinofílica grave não controlada (etapa V), ainda não aprovado para uso clínico no Brasil.⁽¹⁰⁶⁾ O reslizumabe é administrado intravenosamente em adultos (> 18 anos) com eosinófilos sanguíneos > 400 células/ μ L na dose de 3 mg/kg de peso durante 25-50 min a cada 4 semanas,

resultando em redução dos sintomas e das exacerbações e melhora da função pulmonar.^(92,106)

OUTRAS ABORDAGENS NO MANEJO DA ASMA

Vacinas

No Brasil, a vacinação contra influenza está indicada para pacientes com asma,⁽¹⁰⁷⁾ uma vez que o vírus está associado a maior morbidade nesses pacientes.⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾ Duas meta-análises concluíram que, embora haja indícios de que a vacinação nesses indivíduos possa prevenir a infecção e as exacerbações de asma, a qualidade das evidências é baixa.^(109,110) Não há contraindicações para a vacinação de asmáticos. Naqueles com reações leves a ovo (urticária e/ou angioedema), a vacinação poderá ser feita no posto de saúde. Nos pacientes com histórico consistente ou suspeito de anafilaxia a esse alimento, se houver a decisão de se fazer a vacinação, essa deverá ser administrada em um local adequado para o atendimento de uma eventual reação anafilática.^(111,112)

Asmáticos são mais susceptíveis à infecção pneumocócica, especialmente aqueles com asma grave.^(113,114) As vacinas antipneumocócicas (polissacarídica 23-valente e conjugada 10-valente) estão disponíveis no SUS para indivíduos com asma persistente moderada e grave,⁽¹⁰⁷⁾ sendo que a vacina conjugada 10-valente está disponível no SUS somente para crianças com até 1 ano e 11 meses. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) recomenda o uso sequencial das vacinas anti-pneumocócicas: vacina 13-valente conjugada seguida da vacina polissacarídica 23-valente após 6 meses.⁽¹¹⁵⁾

Imunoterapia

A imunoterapia administrada por via subcutânea ou sublingual é uma opção naqueles asmáticos com um componente alérgico proeminente. Uma meta-análise incluindo 98 estudos⁽¹¹⁶⁾ verificou que a imunoterapia foi eficaz na redução dos sintomas e na necessidade do uso de medicação de controle, independentemente da idade e da duração do tratamento, em indivíduos monossensibilizados para ácaros domésticos e com asma leve/moderada. O benefício é menor nos indivíduos com asma grave e polissensibilizados. O risco de reações adversas sistêmicas foi maior na administração subcutânea em relação ao placebo. Outra meta-análise⁽¹¹⁷⁾ relatou benefícios modestos da imunoterapia sublingual em pacientes com asma leve/moderada.

PLANO DE AÇÃO

Todo asmático deve ter um plano de ação por escrito. Esta é uma ferramenta importante no tratamento da asma para auxiliar o paciente a reconhecer e ajustar o tratamento precocemente na piora do controle. O plano de ação deve individualizado e elaborado em parceria com o paciente. Envolve educação para

monitorar os sintomas, reconhecimento precoce da exacerbação e estratégias que irão orientar o paciente para o tratamento domiciliar das crises.

O plano de ação deve ser dividido em quatro tópicos: tratamento da asma controlada no dia a dia; quando, como e por quanto tempo usar a medicação de resgate e aumentar o tratamento de controle; quando usar CO; e quando procurar auxílio médico de emergência ou urgência.⁽¹¹⁸⁾ Além disso, todo plano de ação deve incluir as definições dos níveis de controle da asma. Estratégias de monitoração e planos de ação eletrônicos são efetivos no controle da asma.⁽¹¹⁹⁾

SABA de resgate quando em uso de CI em monoterapia ou CI + LABA em dose fixa

O uso repetido de SABA por ≥ 2 dias consecutivos é sinal de alerta e indica a necessidade de se reintroduzir ou reavaliar e ajustar o tratamento de controle. O SABA isolado não deve ser usado.⁽⁴⁾ Se o paciente estiver usando CI em monoterapia ou CI + LABA em dose fixa e SABA de resgate, o plano deve especificar a dose máxima de SABA por dia e o número de dias em uso do SABA antes de se modificar o tratamento ou procurar atendimento médico de rotina ou de emergência. No plano de ação deve constar que a dose recomendada de SABA é de uma a duas doses inaladas via espaçador, se necessário, podendo ser repetida a cada 20-30 min até três vezes seguidas.

Aumento do CI quando em uso de CI em monoterapia ou de CI + LABA em dose fixa

A dose do CI pode ser dobrada quando os sintomas da asma piorarem, exigindo repetidas doses de SABA por mais de 1 ou 2 dias. Reintroduzir CI nos pacientes que pararam de utilizá-lo. Em pacientes usando CI em monoterapia deve-se dobrar a dose. Em pacientes usando CI + LABA em dose fixa usar a dose mais alta da combinação. Se já estiver na dose mais alta do CI

em monoterapia, associar LABA. Em pacientes usando a combinação CI + LABA em dose fixa aumentar para a dose mais alta do CI nessa combinação.^(1,3,4)

Aumento do CI quando em uso de CI + formoterol de manutenção e resgate

Em pacientes usando CI + formoterol de manutenção e resgate o plano deve conter a dose diária fixa de 12/12 h e doses adicionais na presença de sinais de descontrole da asma (até mais 6 doses de 6 μg de formoterol). A dose máxima recomendada de formoterol é de 72 $\mu\text{g}/\text{dia}$.^(41-44,55)

Orientações para o uso de CO

O plano de ação deve conter orientações de quando e como iniciar um curso de CO. Uma dose de no máximo 40-50 mg/dia por 5-7 dias está indicada para pacientes sem melhora do controle da asma com o uso de SABA após 48 h, com piora da função pulmonar ou com uma exacerbação mais grave. Em crianças se recomenda uma dose de 1-2 mg/kg de peso por dia, por 3-5 dias. Os pacientes devem ser orientados sobre os efeitos adversos do uso do CO. Não é necessário reduzir a dose de CO quando a duração do tratamento for inferior a 2 semanas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença heterogênea e complexa, com alta morbidade e alta utilização de recursos da saúde. O manejo da asma mudou consideravelmente nos últimos anos. A SBPT publica regularmente diretrizes, normativas e documentos de posicionamento sobre os temas relativos à especialidade. No presente manuscrito, elaborado por 22 pneumologistas e pneumopediatras, com extensa experiência na área, são feitas recomendações para o tratamento farmacológico da asma, adaptando as mais recentes diretrizes internacionais à realidade brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2019 [cited 2019 Mar 01]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). [Adobe Acrobat document, 201p.]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
2. Beasley R, Hancox RJ, Harwood M, Perrin K, Poot B, Pilcher J, et al. Asthma and Respiratory Foundation NZ adult asthma guidelines: a quick reference guide. *N Z Med J*. 2016;129(1445):83-102.
3. Healthcare Improvement Scotland [homepage on the Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network [cited 2019 Mar 01]. British guideline on the management of asthma. Available from: <https://www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma.html>
4. National Asthma Council Australia [homepage on the Internet]. Sydney: National Asthma Council Australia; c2019 [cited 2019 May 01]. Australian Asthma Handbook. Available from: <https://www.astmahandbook.org.au/>
5. National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. London: the Institute; c2017 [cited 2019 May 01]. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. [Adobe Acrobat document, 39p.]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosismonitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621>
6. FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2017;1(4):199-221. <https://doi.org/10.1080/24745332.2017.1395250>
7. Nathan RA, Thompson PJ, Price D, Fabbri LM, Salvi S, González-Díaz S, et al. Taking Aim at Asthma Around the World: Global Results of the Asthma Insight and Management Survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):734-42.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.04.013>
8. Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, Tassinari CP, Gonzalez-Diaz SN, Sansores RH, et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):19. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-19>
9. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
10. Peters MC, Kerr S, Dunican EM, Woodruff PG, Fajt ML, Levy BD, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy*

- Clin Immunol. 2019;143(1):104-113.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.1009>
11. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-224. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
 12. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2007;62(9):758-766. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.070169>
 13. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012;12:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>
 14. Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17 Suppl 1:106-115. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050009>
 15. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):163-168. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000352>
 16. Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M, Araújo DV, Rufino R. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saude Publica.* 2018;52:27. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000153>
 17. Franco R, Nascimento HF, Cruz AA, Santos AC, Souza-Machado C, Ponte EV, et al. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy.* 2009;64(3):478-483. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01981.x>
 18. Franco R, Santos AC, do Nascimento HF, Souza-Machado C, Ponte E, Souza-Machado A, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. *BMC Public Health.* 2007;7:82. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-82>
 19. Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li WW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma.* 2019;56(3):244-251. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1445267>
 20. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J.* 2010;35(3):515-521. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101009>
 21. Fontes MJ, Affonso AG, Calazans GM, de Andrade CR, Lasmar LM, Nader CM, et al. Impact of an asthma management program on hospitalizations and emergency department visits. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(5):412-418. <https://doi.org/10.2223/JPED.2129>
 22. de São José BP, Camargos PA, Bateman ED, Botelho CM, de Seixas Maciel JG, Mancuzo EV, et al. Primary care physicians' ability to diagnose the most prevalent respiratory diseases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(10):1392-1398. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0294>
 23. Martins SM, Salibe-Filho W, Tonioli LP, Pfingersten LE, Braz PD, McDonnell J, et al. Implementation of 'matrix support' (collaborative care) to reduce asthma and COPD referrals and improve primary care management in Brazil: a pilot observational study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16047. <https://doi.org/10.1038/nnpjcr.2016.47>
 24. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
 25. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):756-763. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>
 26. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):159-166. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>
 27. Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, van der Molen T, Dandurand RJ, et al. "Trying, But Failing" - The Role of Inhaler Technique and Mode of Delivery in Respiratory Medication Adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):823-832. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.002>
 28. Bonini M, Usmani OS. Novel methods for device and adherence monitoring in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(1):63-69. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000439>
 29. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J.* 2013;41(3):716-26. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073312>
 30. Le Moual N, Carsin AE, Siroux V, Radon K, Norback D, Torén K, et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* 2014;43(2):374-386. <https://doi.org/10.1183/09031936.00034913>
 31. Chung KF. Diagnosis and Management of Severe Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(1):91-99. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607391>
 32. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
 33. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J.* 2006;28(5):1042-1050. <https://doi.org/10.1183/09031936.00074905>
 34. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):372-380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>
 35. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest.* 2004;126(1):213-219. <https://doi.org/10.1378/chest.126.1.213>
 36. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159(9):941-955. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.9.941>
 37. Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J.* 2013;42(1):79-86. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080912>
 38. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(9):1451-1458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03029.x>
 39. Ye Q, He X, D'Urzo A. A review on the safety and efficacy of inhaled corticosteroids in management of asthma. *Pulm Ther.* 2017;3(1):1-18. <https://doi.org/10.1007/s41030-017-0043-5>
 40. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet.* 1994;344(8917):219-224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92996-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92996-3)
 41. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group [published correction appears in N Engl J Med 1998 Jan 8;338(2):139]. N Engl J Med.* 1997;337(20):1405-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711133372001>
 42. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse W, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):836-844. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0330C>
 43. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, Bousquet J, Huang S, Zhou X, et al. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis [published correction appears in Ann Allergy Asthma Immunol. 2019 Oct;123(4):418]. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(1):57-63.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2019.04.018>
 44. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD009019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009019.pub2>
 45. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1822-1830. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511049>
 46. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med.* 2016;375(9):850-860. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511190>
 47. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in

- Children with Asthma. *N Engl J Med.* 2016;375(9):840-849. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606356>
48. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(14):1485-1496. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2769>
 49. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1865-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274>
 50. Bateman ED, Reddel HK, FitzGerald JM. As-Needed Budesonide-Formoterol in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;379(9):898. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1808073>
 51. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2020-2030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901963>
 52. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002;19(1):182-191. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00283202>
 53. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1877-1887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>
 54. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists—an urgent need to clear the air. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2637-2639. <https://doi.org/10.1056/NEJMp058299>
 55. Loymans RJ, Gemperli A, Cohen J, Rubinstein SM, Sterk PJ, Reddel HK, et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g3009. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3009>
 56. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):724-729. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.038>
 57. Koskela HO, Purokivi MK, Kokkarinen J. Stepping down from combination asthma therapy: The predictors of outcome. *Respir Med.* 2016;117:109-115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.010>
 58. Crossingham I, Evans DJ, Halcovitch NR, Marsden PA. Stepping down the dose of inhaled corticosteroids for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD011802. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011802.pub2>
 59. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD011306. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011306.pub2>
 60. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med.* 2007;356(20):2040-2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063861>
 61. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske Jr RF, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):650-657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62145-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62145-9)
 62. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(10):987-997. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.10893>
 63. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
 64. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(1):98-104. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61377-4)
 65. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1700148. <https://doi.org/10.1183/13993003.00148-2017>
 66. Glocker-Lauf SD, Finkelstein Y, Zhu J, Feldman LY, To T. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr.* 2019;209:176-182.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.009>
 67. Zhang L, Lasmar LB, Castro-Rodriguez JA. The impact of asthma and its treatment on growth: an evidence-based review. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95 Suppl 1:10-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.10.005>
 68. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC, et al. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics.* 2008;122(1):e53-e61. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3381>
 69. Gray N, Howard A, Zhu J, Feldman LY, To T. Association Between Inhaled Corticosteroid Use and Bone Fracture in Children With Asthma. *JAMA Pediatr.* 2018;172(1):57-64. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3579>
 70. Yoshihara S, Tsubaki T, Ikeda M, Lenney W, Tomiak R, Hattori T, et al. The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(2):195-203. <https://doi.org/10.1111/pai.13010>
 71. Ploszczuk A, Bosheva M, Spooner K, McIver T, Dissanayake S. Efficacy and safety of fluticasone propionate/formoterol fumarate in pediatric asthma patients: a randomized controlled trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753466618777924. <https://doi.org/10.1177/1753466618777924>
 72. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. *Allergy.* 2017;72(2):183-200. <https://doi.org/10.1111/all.13039>
 73. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J.* 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J.* 2018 Jul 27;52(1):]. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373.
 74. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2019 [cited 2019 Aug 01]. Difficult-to-treat & Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Diagnosis and Management. V2.0. [Adobe Acrobat document, 22p.]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
 75. Kew KM, Dahi K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011721.pub2>
 76. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965-976. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608969>
 77. Busse WW, Dahl R, Jenkins C, Cruz AA. Long-acting muscarinic antagonists: a potential add-on therapy in the treatment of asthma?. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):54-64. <https://doi.org/10.1183/16000617.0052-2015>
 78. Dusser D, Ducharme FM. Safety of tiotropium in patients with asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466618824010. <https://doi.org/10.1177/1753466618824010>
 79. McCracken JL, Triplett JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):375-382. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000284>
 80. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>
 81. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(5):553-569. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>
 82. Rubin AS, Souza-Machado A, Andrade-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM, et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma.* 2012;49(3):288-293. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.660297>
 83. Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Giavina-Bianchi P, Cukier A, Stelmach R. Omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: well-defined eligibility criteria to promote asthma control. *J Bras Pneumol.* 2017;43(6):487-489. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201700000012>

84. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Carvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):525-36.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.03.010>
85. Walsh GM. An update on biologic-based therapy in asthma. *Immunotherapy.* 2013;5(11):1255-1264. <https://doi.org/10.2217/imt.13.118>
86. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma [published correction appears in *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):588]. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-984. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>
87. 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>
88. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
89. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prahma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189-1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>
90. 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>
91. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):390-400. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30125-X)
92. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD010834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>
93. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016;111:21-29. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.003>
94. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chaney P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
95. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)
96. 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>
97. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2019 Jan;7(1):e1]. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):46-59. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30406-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5)
98. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Mar;64(3):464]. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1515-1526. <https://doi.org/10.1002/acr.20295>
99. Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9(9):CD002997. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002997.pub4>
100. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10095):659-668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
101. 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>
102. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5)
103. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
104. 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>
105. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):171-177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.051>
106. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [homepage on the Internet]. London: NICE; c2019 [updated 2017 Oct 4; cited 2019 Apr 12]. Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479>
107. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4th Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 160p.
108. Skarbinski J, Jain S, Bramley A, Lee EJ, Huang J, Kirschke D, et al. Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in the United States–September–October 2009. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 1:S50–S59. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq021>
109. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferh K, von Wissmann B, McMenemy J, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;65(8):1388-1395. <https://doi.org/10.1093/cid/cix524>
110. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD000364. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000364.pub4>
111. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) [homepage on the Internet] São Paulo: ASBAI; [updated 2016 Apr 16; cited 2019 Mar 20]. Parecer técnico ASBAI e SBIm sobre a Vacina Influenza em pacientes alérgicos a ovo. Available from: <http://asbai.org.br/parecer-tecnico-asbai-e-sbim-sobre-a-vacina-influenza-em-pacientes-alergicos-a-ovo/>
112. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC [cited 2019 Aug 18]. Flu Vaccine and People with Egg Allergies. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/egg-allergies.htm>
113. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kajjalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax.* 2010;65(8):698-702. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.132670>
114. Inghammar M, Engström G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Löfdahl CG, Egesten A. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(12):1148-1154. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12182>
115. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) [homepage on the Internet]. São Paulo: SBIm; c2019 [updated 2018 Sep 3; cited 2019 Mar 23]. Guia de Imunização - Pneumologia 2018-2019. Available from: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias/73-guia-de-imunizacao-pneumologia>
116. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S,utel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(12):1825-1848. <https://doi.org/10.1111/all.13208>
117. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernández-Peña J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *Drugs Context.* 2018;7:212552. <https://doi.org/10.7573/dic.212552>
118. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004;59(2):94-99. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.011858>
119. Gupta S, Price C, Agarwal G, Chan D, Goel S, Boulet LP, et al. Electronic Asthma Management System (eAMS) improves primary care asthma management. *Eur Respir J.* 2019;53(4):1802241. <https://doi.org/10.1183/13993003.02241-2018>