



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 32, de 20 de DEZEMBRO de 2023.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Asma no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 822/2023 e o Relatório de Recomendação nº 825/2023 – de maio de 2023, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da asma, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da asma.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 14, de 24 de agosto de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 163, de 27 de agosto de 2021, seção 1, página 119.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
ASMA

1. INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores que se caracteriza, clinicamente, por aumento da responsividade dessas vias a diferentes estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de forma recorrente e, tipicamente, reversível¹⁻³.

A prevalência de sintomas de asma entre adolescentes no Brasil está entre as mais altas do mundo. Um estudo internacional mostrou prevalência média de broncoespasmo nessa população de aproximadamente 20%⁴, semelhante ao reportado em uma publicação da Organização Mundial da Saúde para adultos de 18 a 45 anos de 70 países que indicou que 23% dos brasileiros tiveram sintomas de asma. No entanto, apenas 12% da amostra tinha diagnóstico clínico dessa doença⁵.

Em 2012, a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), um estudo transversal realizado pelo Ministério da Saúde com 109.104 adolescentes do 9º ano de escolas públicas e privadas de todos os estados brasileiros, confirmou taxas de prevalência de sintomas de asma de 23% e de diagnóstico médico de 12%⁶. Esta discrepância entre as frequências de sintomas e de asma diagnosticada indica a dimensão do subdiagnóstico de asma no Brasil.

De 2008 a 2013, o número de óbitos e hospitalizações por asma diminuiu 10% e 36%, respectivamente. No entanto, a taxa de mortalidade hospitalar aumentou, aproximadamente, 25%⁷. Conforme dados de 2008 do DATASUS, a asma foi a 3ª causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações naquele ano^{2,3,8}. Em 2013, ocorreram 129.728 internações e 2.047 mortes por asma no Brasil. Já em 2018, o número de internações por asma no país foi de, aproximadamente, 87 mil.

De uma maneira geral, o nível de controle da asma é baixo e a morbidade elevada, independentemente do país avaliado^{9,10}. No Brasil, as hospitalizações e a mortalidade estão diminuindo na maioria das regiões, em paralelo ao maior acesso aos tratamentos. Contudo, inquérito realizado recentemente no país mostrou que 12,3% dos asmáticos estão controlados e apenas 32% aderem ao tratamento prescrito¹¹. Além do alto impacto social, o custo da asma não controlada é muito elevado para as famílias e para o sistema de saúde¹². Em casos de asma grave, estima-se que comprometa mais de um quarto da renda familiar entre usuários do Sistema Único de Saúde (SUS)^{11,12}, mas esse custo pode ser significativamente reduzido com o controle adequado da doença¹³. Neste contexto, o papel da equipe de saúde é fundamental ao compartilhar com o paciente os objetivos e a importância da terapia. Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais que os asmáticos moderados¹⁴⁻¹⁷.

O conceito de controle da asma compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas atuais e a redução de riscos futuros. O primeiro compreende o mínimo de sintomas durante o dia, a ausência de sintomas à noite, a necessidade reduzida de medicamentos de alívio dos sintomas e a ausência de limitação das atividades físicas. Já o segundo contempla as exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os eventos adversos do tratamento. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada, cuja avaliação, em geral, é feita em relação às últimas 4 semanas¹⁸.

Enquanto o controle da asma expressa a intensidade com que as manifestações da asma são suprimidas pelo tratamento, a 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 tempo¹⁸.

A asma subdivide-se em gravidades de acordo com a necessidade terapêutica para controle dos sintomas e exacerbações. A gravidade não é uma característica estática, mudando ao longo de meses ou anos¹⁸.

- Asma leve (Etapas I e II): é definida como aquela que fica bem controlada apenas com o uso de Corticoide Inalatório (CI) + formoterol de demanda em dispositivo inalatório único ou CI + beta 2-agonistas inalatórios de curta duração (SABA) de demanda ou CI em dose baixa de manutenção + SABA de demanda.

- Asma moderada (Etapa III): é definida como aquela que necessita, para manter o controle da asma, tratamento com CI em dose baixa + formoterol de manutenção e resgate em dispositivo inalatório único ou CI em dose baixa + beta 2-agonistas de longa duração (LABA) de manutenção + SABA de resgate.

- Asma grave (Etapas IV e V): é definida asma que requer tratamento com doses elevadas de corticosteroide inalatório (CI) e agente beta 2-agonista de longa duração (LABA) + outro medicamento controlador no ano anterior, ou uso de corticosteroide oral (CO) em pelo menos metade dos dias do ano anterior para prevenir o descontrole ou, ainda, aqueles que permanecem não controlados a despeito desta terapia.

A asma engloba diferentes fenótipos e endotipos. Fenótipo é definido como características observáveis de um organismo, resultantes da interação de seu genótipo com o ambiente. Endotipo refere-se a uma via fisiopatológica específica, responsável pelo fenótipo. Dessa forma, um endotipo engloba vários fenótipos. Atualmente, estão descritos dois endotipos, o T2 alto e o não T2 alto. O endotipo T2 é o mais comum e melhor caracterizado, engloba os fenótipos de asma grave eosinofílica alérgica e asma grave eosinofílica não alérgica. O endotipo não T2 alto compreende a asma não eosinofílica, a qual pode ser neutrofílica ou paucigranulocítica. Pacientes com asma com endótipo não T2 alto, geralmente tem início tardio, normalmente caracterizados pelo aumento de neutrófilos e responsividade diminuída aos corticoides ^{1,19}.

Os fenótipos mais comuns da asma são ²²:

- Asma alérgica: geralmente começa na infância e está associada a uma história passada ou familiar de doença alérgica - como eczema, rinite alérgica ou alergia a alimentos ou medicamentos - com inflamação eosinofílica das vias aéreas;

- Asma não alérgica: ocorre em alguns adultos e o perfil celular pode ser neutrofílico, eosinofílico ou conter apenas algumas células inflamatórias (paucigranulocíticas);

- Asma de início tardio: ocorre pela primeira vez na vida adulta e, geralmente, os pacientes são refratários ao tratamento com corticosteroides;

- Asma com limitação do fluxo de ar: alguns pacientes com asma há muito tempo desenvolvem limitação fixa do fluxo de ar devido à remodelação da parede das vias aéreas;

- Asma com obesidade: alguns pacientes obesos com asma apresentam sintomas respiratórios proeminentes e pouca inflamação eosinofílica das vias aéreas ²².

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial, assim como o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios para diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pacientes com asma no âmbito do SUS. Foi atualizado e desenvolvido pela colaboração entre profissionais do Ministério da Saúde e especialistas nacionais, baseado em três documentos publicados recentemente: o Relatório da Iniciativa Global contra a Asma (GINA) 2020 ¹³, as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia 2020 para o tratamento da asma ²⁰ e as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido ²¹. A descrição detalhada da metodologia de busca e avaliação das evidências está disponível nos **Apêndices 1 e 2**. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no **Apêndice 3**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

– J45.0 - Asma predominante alérgica

- J45.1 - Asma não alérgica
- J45.8 - Asma mista

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de asma ocorre mediante a identificação de critérios clínicos e funcionais, obtidos pela anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (**Quadro 1**). Em crianças até quatro anos, o diagnóstico é iminente clínico, pela dificuldade de realização de provas funcionais. É caracterizada por um padrão de sinais e sintomas característicos, como sibilância, dispnéia, tosse, cansaço e aperto no peito, associado à limitação reversível ao fluxo aéreo de caráter variável. A probabilidade de que o paciente tenha asma é aumentada pela presença dos seguintes achados ¹³:

- Sibilos, dispnéia, tosse, cansaço aos esforços, aperto no peito (mais do que um achado, especialmente em adultos);
- piora dos sintomas à noite ou pela manhã;
- variação da intensidade dos sintomas ao longo do tempo;
- sintomas mais frequentes em vigência de infecções virais de vias aéreas;
- sintomas são desencadeados por exposição a alérgenos, exercício, mudanças climáticas, riso, choro ou, ainda, por irritantes respiratórios, como fumaça ou cheiros fortes.

Por outro lado, os seguintes achados reduzem a probabilidade de sintomas respiratórios serem causados por asma:

- Expectoração crônica;
- falta de ar associada à tontura ou formigamento nas extremidades (parestésias);
- dor no peito;
- dispnéia induzida pelo exercício com inspiração ruidosa.

Como os sinais e sintomas variam ao longo do tempo e de acordo com a resposta ao tratamento, é importante documentar os achados clínicos obtidos no diagnóstico inicial.

Quadro 1 - Critérios clínicos e funcionais para o diagnóstico de asma.

Fator diagnóstico	Critérios para diagnóstico de asma
Histórico de sintomas respiratórios	
Sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse. Termos podem variar, por exemplo, crianças podem descrever como respiração pesada.	<ul style="list-style-type: none"> – Geralmente mais do que um tipo de sintoma respiratório (em adultos, tosse isolada raramente é devido à asma). – Sintomas mudam ao longo do tempo e variam em intensidade. – Sintomas são frequentemente piores à noite ou ao acordar. – Sintomas são frequentemente desencadeados por exercício, riso, alérgenos ou ar frio. – Sintomas frequentemente surgem ou pioram com infecções respiratórias.
Confirmação de limitação variável do fluxo aéreo expiratório	
Demonstração de variabilidade excessiva do fluxo aéreo expiratório (por um ou mais dos testes abaixo) E limitação do fluxo aéreo expiratório*.	Quanto maiores e mais frequentes forem as variações, maior a confiabilidade no diagnóstico. Ao se detectar redução do VEF1, confirmar se a relação VEF1/CVF também está reduzida (<0,75-0,80 em adultos e <0,90 em crianças). A espirometria normal não exclui o diagnóstico de asma.
Teste de reversibilidade ao broncodilatador (BD)* - maior sensibilidade se BD suspenso antes do teste: ≥4 horas para BD	<u>Adultos</u> : aumento no VEF1 >12% e >200 mL em relação ao valor basal, 10–15 minutos após 200–400 mcg de salbutamol ou fenoterol - maior confiança se aumento >15% e >400 mL.

Fator diagnóstico	Critérios para diagnóstico de asma
de curta ação e ≥ 15 horas para BD de longa ação.	<u>Crianças</u> : aumento no VEF1 $>12\%$ do valor previsto.
Variação excessiva no PFE medido duas vezes ao dia durante duas semanas*. Aumento significativo da função pulmonar após 4 semanas de tratamento anti-inflamatório.	<u>Adultos</u> : variabilidade diária diurna do PFE $>10\%^{**}$. <u>Crianças</u> : variabilidade diária diurna do PFE $>13\%^{**}$. <u>Adultos</u> : aumento no VEF1 $>12\%$ e >200 mL (ou $>20\%$) no PFE em relação ao valor basal após 4 semanas de tratamento, na ausência de infecções respiratórias.
Teste de broncoprovocação com exercício*.	<u>Adultos</u> : queda no VEF1 $>10\%$ e >200 mL do valor basal. <u>Crianças</u> : queda no VEF1 $>12\%$ do valor previsto, ou $>15\%$ no PFE.
Teste de broncoprovocação positivo - geralmente realizado apenas em adultos.	Queda no VEF1 $\geq 20\%$ do valor basal com doses-padrão de metacolina ou histamina ou $\geq 15\%$ com hiperventilação, solução salina ou manitol.
Variação excessiva entre consultas* - menos confiável.	<u>Adultos</u> : variação no VEF1 $>12\%$ e >200 mL entre consultas, na ausência de infecção respiratória. <u>Crianças</u> : variação no VEF1 $>12\%$ ou $>15\%$ no PFE entre consultas (pode incluir medidas durante infecções respiratórias).

Legenda: CVF- capacidade vital forçada; PFE- pico de fluxo expiratório; VEF1- volume expiratório forçado no primeiro segundo; *Esses testes podem ser repetidos durante sintomas ou cedo da manhã; **Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2019.

3.1 Diagnóstico no adulto

3.1.1 Exame físico

Indivíduos com asma apresentam, frequentemente, exame físico normal no período entre as crises. A anormalidade observada com maior frequência é a presença de sibilos expiratórios à ausculta pulmonar. Chiado no peito, tempo expiratório prolongado e tiragem intercostal são outros sinais indicativos de obstrução de vias aéreas inferiores, observados em pacientes com asma não controlada, assim como podem ocorrer sinais de rinite alérgica, com hipertrofia de cornetos e sinais de dermatite atópica¹⁷.

3.1.2 Testes de função pulmonar

Em um paciente com sintomas respiratórios sugestivos de asma, quanto maiores as variações no fluxo aéreo ou quanto mais frequentes as variações excessivas, maior a chance do diagnóstico ser de asma. Dada a variabilidade característica da limitação ao fluxo aéreo presente na doença, os exames de função pulmonar de um mesmo indivíduo podem ser desde completamente normais até compatíveis com obstrução grave, dependendo da gravidade e do nível de controle da doença. Se possível, os testes de função pulmonar devem ser realizados antes ou logo após o início do tratamento controlador^{17,22}.

A “variabilidade” refere-se à melhora ou piora dos sintomas e da função pulmonar. Variabilidade excessiva pode ser identificada no curso de um dia (variabilidade diurna), de um dia para o outro, de uma visita para a outra, sazonalmente ou a partir de um teste de reversibilidade. A “reversibilidade” abrange, geralmente, melhoras rápidas nas medidas de fluxo expiratório, minutos após inalação de um broncodilatador de ação rápida, como salbutamol de 200 a 400 mcg ou melhora contínua por dias ou semanas depois da introdução de um tratamento controlador eficiente, como corticosteroide inalatório (CI)^{17,23}.

A espirometria é o exame de função pulmonar preconizado na avaliação dos indivíduos com suspeita de asma. Além de identificar limitação ao fluxo aéreo expiratório, permite avaliar a sua reversibilidade, sendo essencial para o diagnóstico e acompanhamento²².

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós-broncodilatador é o melhor parâmetro espirométrico para avaliar a reversibilidade da limitação ao fluxo aéreo, ou seja, a resposta ao broncodilatador, bem como avaliar as mudanças em

longo prazo da função pulmonar. Geralmente, em adultos com sintomas respiratórios típicos de asma, a observação de um aumento ou um decréscimo do VEF1 de mais de 12% do valor basal e superior a 200 mL é compatível com asma. Um VEF1 reduzido em termos absolutos pode ser visto em outras doenças, inclusive não obstrutivas, bem como com uma manobra expiratória inadequada. Entretanto, a redução da razão entre o VEF1 e a capacidade vital forçada (CVF) indica limitação ao fluxo aéreo. A partir de estudos de base populacional, sabe-se que o valor da razão VEF1/CVF é geralmente superior a 0,75-0,80 em adultos e maior que 0,90 em crianças. Desta forma, valores inferiores a esses são compatíveis com distúrbio obstrutivo ²².

A espirometria confirma a limitação ao fluxo aéreo, mas tem valor limitado na distinção entre asma com obstrução fixa, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou quando há sobreposição entre asma e DPOC. A espirometria pode ainda ser normal fora das crises, especialmente em pacientes com asma leve ou controlada. O teste de reversibilidade pode ser negativo durante exacerbações e na asma grave, assim como nos casos em que o paciente fez uso de broncodilatador poucas horas antes do teste. A falta de resposta imediata, entretanto, não exclui a presença de reversibilidade, podendo haver redução da hiperinsuflação ao broncodilatador, sem aumento observável do VEF1 ^{17,24}.

A medida do pico de fluxo expiratório (PFE) serve para avaliar a variabilidade da obstrução e auxilia na monitorização clínica e na detecção precoce de crises, especialmente em pacientes com baixa percepção dos sintomas de obstrução. Na falta de espirometria, uma mudança de, pelo menos, 20% no PFE é indicativa de asma, sendo especialmente útil no diagnóstico de asma ocupacional ¹⁻³. O mesmo dispositivo para mensuração deve ser usado todas as vezes em um determinado paciente, pois as medidas podem variar até 20% entre diferentes aparelhos. Variações previstas, principalmente para PFE, têm limitações e, portanto, a melhor leitura do próprio paciente é indicada como seu valor “normal”. Assim como na espirometria, valores normais de PFE não excluem o diagnóstico de asma. Uma variabilidade elevada no PFE pode também ser observada nos casos de sobreposição de sintomas de asma e DPOC ²³.

Apesar de ser um exame de baixo custo e de, relativamente, fácil execução, a espirometria não está amplamente disponível no Brasil fora de grandes centros urbanos. A decisão de iniciar o tratamento na falta de avaliação funcional pulmonar deve levar em conta a probabilidade de asma, conforme os achados clínicos e a urgência do tratamento. A espirometria deverá ser solicitada logo que possível ¹⁷.

3.1.3 Exames complementares

Entre outros exames que se mostrem necessários para o caso, a radiografia simples de tórax deve ser solicitada à avaliação inicial para diagnóstico diferencial, e o hemograma é útil para excluir anemia como causa ou fator agravante de dispneia, bem como para auxiliar na identificação do fenótipo eosinofílico e identificar eventuais anormalidades da série branca.

3.1.4 Investigação da sensibilização IgE específica

A asma alérgica é o fenótipo de asma mais frequente e pode ser caracterizado pela presença de sensibilização IgE específica para aeroalérgenos e pela correlação causal entre exposição alergênica e sintomas de asma. O primeiro critério é mais objetivo, enquanto o segundo depende de investigação cuidadosa da anamnese e da capacidade dos pacientes ou familiares em identificar a correlação entre a exposição aos alérgenos e o desencadeamento/agravamento de sintomas ^{25,26}. Frequentemente, nos casos de exposição perene ou maior gravidade da doença, o paciente não percebe os alérgenos desencadeantes, uma vez que os sintomas são contínuos.

Os principais alérgenos inaláveis relacionados à asma incluem os ácaros da poeira domiciliar, animais de pelo, como cães e gatos, fungos, polens, barata e roedores (ratos, camundongos)²⁷. Em nosso meio, os principais alérgenos são os ácaros da poeira – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*. A asma também pode estar relacionada à exposição inalatória e sensibilização IgE específica a alérgenos ocupacionais, incluindo alérgenos de alto peso molecular, tais como cereais, alérgenos animais, enzimas, colas, látex e frutos do mar, e alérgenos de baixo peso molecular, como isocianatos,

pó de madeira, anidridos, aminas, corantes, cloramina e aldeídos. Um exemplo clássico é a asma por sensibilização ao trigo, relacionada à inalação de farinha de trigo por padeiros^{28,29}.

A investigação da sensibilização IgE específica aos aeroalérgenos é realizada por meio de testes cutâneos de leitura imediata (testes de punctura), com extratos alergênicos padronizados ou dosagem de IgE sérica específica. A escolha dos alérgenos a serem testados deve ser criteriosa e com base nos principais alérgenos da região geográfica e aqueles presentes no ambiente domiciliar e ocupacional do paciente. Os testes cutâneos são, na prática clínica, o método mais utilizado devido à facilidade de execução, resultados rápidos, alta sensibilidade e menor custo³⁰. Estes testes devem sempre ser realizados por médico capacitado para a seleção de alérgenos, técnica de aplicação, interpretação de resultados e controle de potenciais reações adversas. Contudo, em determinadas situações, não é possível a realização de testes cutâneos, com destaque para asma não controlada, pacientes com dermatite atópica moderada a grave, risco de anafilaxia e pacientes em uso de medicamentos que interferem com a acurácia dos testes, tais como os antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)³¹.

Na impossibilidade de acesso a métodos para a investigação da sensibilização IgE específica, dados da anamnese e exame físico podem subsidiar o diagnóstico de asma alérgica. Os principais dados incluem a história familiar de asma ou atopia, a história pessoal de atopia/alergia (rinite alérgica, dermatite atópica, alergia alimentar), início da doença na infância, adolescência ou adulto jovem e piora do quadro clínico com a exposição aos alérgenos ambientais²⁵.

A asma, e em particular a asma grave, é considerada uma doença complexa e heterogênea que engloba diferentes fenótipos e endotipos. Fenótipo é definido como características observáveis de um organismo, resultantes da interação de seu genótipo com o ambiente. Endotipo refere-se a uma via fisiopatológica específica, responsável pelo fenótipo. Dessa forma, um endotipo engloba vários fenótipos¹⁹. Atualmente, estão descritos dois endotipos, o T2 alto e o não T2 alto. O endotipo T2 é o mais comum (cerca de 70% dos casos), melhor caracterizado e para o qual já existe tratamento com imunobiológicos aprovados para uso clínico. O endotipo T2 alto engloba os fenótipos de asma grave eosinofílica alérgica e asma grave eosinofílica não alérgica. O endotipo não T2 alto compreende a asma não eosinofílica, a qual pode ser neutrofílica ou paucigranulocítica.

A asma grave eosinofílica alérgica tem início, frequentemente, na infância ou adolescência, está associada a outras doenças alérgicas atopia (rinite alérgica, eczema) e há histórico familiar positivo para essas condições. A comprovação do fenótipo deve ser feita pelos parâmetros abaixo:

- IgE sérica específica detectável ou teste cutâneo de leitura imediata positivo.

Já a asma grave eosinofílica não alérgica tem início, em geral, tardio e não está associada a outras doenças alérgicas. A comprovação do fenótipo deve ser feita pelos parâmetros abaixo:

- Eosinófilos sanguíneos igual ou superior a 150 células/ μ L, ou eosinófilos no escarro igual ou superior a 2% e;
- IgE específica negativa ou teste cutâneo de leitura imediata negativo.

Embora a asma alérgica e a asma eosinofílica não alérgica sejam mais frequentes, respectivamente, em crianças/adolescentes e adultos/idosos, podem ocorrer em qualquer faixa etária.

3.1.5 Critérios para identificação de asma grave

Serão considerados pacientes com asma grave aqueles que apresentarem um dos seguintes critérios:

- Tratamento contínuo com altas doses de corticoide inalatório (igual ou superior a 1.600 mcg/dia de budesonida ou equivalente) associado a um LABA, independente do uso de outro agente controlador, no ano anterior;
- Uso de corticoide oral com dose equivalente a, pelo menos, 5 mg diários de prednisolona, pelo menos, metade dos dias do ano anterior, para prevenir o descontrole;
- Pacientes que permanecem com asma não controlada apesar do uso de corticoide em alta dose.

3.1.6 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de asma é extenso, requerendo anamnese e exame físico cuidadosos. O principal diagnóstico diferencial da asma em adultos é em relação à DPOC. O **Quadro 2** apresenta o diagnóstico diferencial da asma no adulto, com os principais dados para a suspeita diagnóstica de cada condição clínica. É importante ressaltar que várias condições consideradas no diagnóstico diferencial da asma também podem ocorrer como comorbidades, como rinossinusites e doença do refluxo gastroesofágico, e contribuem para o agravamento dos sintomas e a piora na qualidade de vida dos asmáticos.

Quadro 2 - Principais diagnósticos diferenciais da asma em adultos e idosos e principais dados para a suspeita diagnóstica ^{17,32}.

<u>Corpo estranho inalado</u> História documentada ou suspeita de inalação, sintomas geralmente agudos, podem ocorrer infecções pulmonares recorrentes.
<u>Rinossinusites</u> Sintomas nasais, cefaleia, alterações na voz, boca seca, tosse crônica, rinorreia, sensação de gotejamento pós-nasal.
<u>Disfunção de cordas vocais</u> Sibilância inspiratória com ou sem estridor, início súbito, alterações de voz.
<u>Obstrução das vias aéreas centrais</u> Estridor traqueal inspiratório, sintomas contínuos, sem resposta a broncodilatadores.
<u>Hiperventilação psicogênica</u> Vertigens, parestesias, formigamentos, dores musculares, estresse emocional.
<u>Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)</u> História de tabagismo ou outras exposições de risco, idade mais avançada, dispneia progressiva aos esforços e persistente, tosse com expectoração.
<u>Bronquiectasias</u> Hipertensão persistente, infecções pulmonares recorrentes, crepitações ao exame respiratório.
<u>Doença do refluxo gastroesofágico</u> Pirose, queimação retroesternal, regurgitação, tosse noturna.
<u>Micoses bronco pulmonares alérgicas</u> Exacerbações recorrentes, febre, mal-estar, expectoração de tampões mucosos, hipereosinofilia, IgE muito elevada, sensibilidade a fungos, infiltrados pulmonares na radiografia de pulmão, bronquiectasias centrais.
<u>Tuberculose pulmonar</u> Hemoptise, febre, emagrecimento, tosse crônica.
<u>Bronquite eosinofílica não asmática</u> Tosse crônica, hipertensão, sem dispneia ou sibilância.
<u>Deficiência de alfa-1-antitripsina</u> História familiar de enfisema, hepatopatia, tabagismo, dispneia persistente e aos esforços.
<u>Tromboembolismo pulmonar</u> Dispneia súbita, dor torácica, história de trombose venosa profunda e fatores de risco.
<u>Hipertensão arterial pulmonar</u> Dispneia aos esforços, fadiga, dor torácica, síncope.
<u>Doenças pulmonares intersticiais</u> Início na vida adulta, dispneia progressiva aos esforços e persistente, taquipneia, crepitações finas na ausculta pulmonar, sibilância raramente.

<u>Insuficiência cardíaca</u> Sinais clínicos e radiológicos de congestão, ortopneia, edema periférico, história de eventos cardiovasculares, tabagismo.
<u>Câncer de pulmão</u> Idade mais avançada, tosse, hemoptise, sibilância localizada.
<u>Tosse por medicamentos</u> Relação com início do tratamento, mas podendo ser tardia (ex.: inibidores da enzima conversora da angiotensina).

3.2 Diagnóstico na criança

No diagnóstico da asma em crianças, é importante avaliar com especial cuidado a história do nascimento e a presença de infecções respiratórias. A evolução deve ser bem observada, visto que os sinais e sintomas variam ao longo do tempo e de acordo com a resposta ao tratamento, sendo importante documentar os achados clínicos obtidos no diagnóstico inicial, resposta imediata e tardia.

3.2.1 Exame físico

Crianças com asma apresentam, frequentemente, exame físico normal no período entre as crises. A anormalidade observada com mais frequência é a presença de sibilos expiratórios à ausculta pulmonar. Chiado no peito, tempo expiratório prolongado e tiragem intercostal são outros sinais indicativos de obstrução de vias aéreas inferiores e observados em pacientes com asma não controlada. Na criança, podem ser observados sinais de atopia associados ¹⁷, como rinite alérgica, dermatite atópica/eczema e conjuntivite alérgica.

3.2.2 Testes de função pulmonar

A espirometria deve ser utilizada a partir dos 5 anos de idade, mas é possível fazê-la em crianças menores em centros de referência ou serviços especializados. É um exame limitado para diagnóstico de asma na infância pois, na maioria das vezes, o exame é normal mesmo havendo doença em atividade. Quando aplicáveis, tais testes devem ser realizados antes ou logo após o início da adoção do tratamento. Em pacientes com sintomas respiratórios sugestivos de asma, quanto maiores as variações no fluxo aéreo ou quanto mais frequentes as variações excessivas, maior a chance do diagnóstico ser de asma. Assim como no adulto, dada a variabilidade característica da limitação ao fluxo aéreo presente na doença ao longo do tempo, os exames de função pulmonar de um mesmo indivíduo podem ser desde completamente normais até sugestivos de obstrução grave, dependendo do nível de controle da doença. Nos pacientes em uso contínuo de medicamentos por asma persistente, preconiza-se espirometrias a cada 6 meses para acompanhamento clínico ³³.

O teste de broncoprovocação é indicado para demonstração de hiperresponsividade brônquica e pode ser usado no processo diagnóstico, quando houver suspeita clínica com sintomas compatíveis e espirometria normal. Deve ser realizado em serviços especializados. Em crianças, utiliza-se com maior frequência a broncoprovocação por meio do exercício ³⁴.

3.2.3 Exames complementares

O hemograma é útil para excluir anemia como causa ou fator agravante de dispneia, bem como identificar eventuais anormalidades da série branca e eosinofilia. A investigação da sensibilização IgE específica pode ser útil para identificar sensibilização atópica específica, como auxiliar no controle da doença com redução de exposição e escolha do tratamento ³⁵.

3.2.4 Diagnóstico diferencial em crianças

A adaptação do diagnóstico para crianças abaixo de 5 anos é fundamental em função de vários diagnósticos diferenciais comuns nessa faixa etária. O fenótipo de sibilância associada a viroses tem caráter geralmente transitório, mas, em alguns casos, pode se comportar com a mesma gravidade da asma persistente. Crianças com sibilância frequente, ao menos quatro episódios

no ano anterior e, pelo menos, um fator de risco maior, como pais com asma ou criança com dermatite atópica, ou dois menores, como rinite alérgica, eosinofilia ou sibilância na ausência de infecções virais, são consideradas de maior risco para o desenvolvimento de asma³⁶.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com quatro ou mais anos de idade que apresentarem sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico de asma, tendo sido excluídas outras causas de dispneia, sibilância ou tosse recorrente.

4.1 Para tratamento com omalizumabe

O uso do omalizumabe está restrito a pacientes com pelo menos 6 anos de idade, peso entre 20 e 150 kg e IgE total sérica entre 30-1.500 UI/mL e com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório em dose alta associado a um beta-2 agonista de longa ação, de acordo com as tabelas de dose.

4.2 Para tratamento com mepolizumabe

O uso do mepolizumabe está restrito a pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticoide inalatório em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Confirmado o diagnóstico de asma e respeitados os critérios de inclusão deste Protocolo, bem como as indicações em bula aprovadas no Brasil para todos os medicamentos citados, serão excluídos os pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação aos medicamentos preconizados neste Protocolo.

6. CASOS ESPECIAIS

6.1 Crianças pré-escolares

A faixa etária de crianças menores de 5 anos representa um grande desafio no cuidado, por dificuldades de diagnóstico específico de asma, assim como na escolha terapêutica. Alguns aspectos são importantes para explicar essas dificuldades no cuidado desse grupo etário são:

- A maioria dos episódios de sibilância é desencadeada por infecções virais tanto em indivíduos com predisposição à asma quanto em crianças que apresentam hiperreatividade a vírus, sem fenótipo de asma.
- Várias causas de sibilância não asmática ocorrem nesse grupo etário, sendo importante descartá-las, como fibrose cística, tuberculose, malácea de vias aéreas, malformações de vias aéreas, cardiopatias, síndromes aspirativas, discinesia ciliar, imunodeficiências.
- Dificuldade em realização de testes de função pulmonar, já que a maioria dos testes disponíveis são restritos a centros de referência.
- O tratamento medicamentoso contempla poucos medicamentos aprovados e testados nesse grupo etário, sendo que a maioria só é indicada para maiores de 4 anos.
- A técnica inalatória para administração dos medicamentos exige particular atenção, pois é indispensável o uso de espaçadores nesse grupo etário. Alguns espaçadores comercializados apresentam limitações na qualidade da válvula, máscaras faciais muito rígidas ou válvulas que não se abrem adequadamente quando a criança inala³⁷.

6.2 Gestantes

A asma é comum em gestantes e tem curso individual imprevisível, com controle inalterado em um terço, melhora em um terço e piora em um terço^{38,39}. Menos da metade das gestantes asmáticas recebem tratamento com CI, o que pode refletir baixa adesão por temor de efeitos indesejados ao feto ou desconhecimento da importância do controle da asma na gestação⁴⁰⁻⁴².

Exacerbações da asma na gestação são frequentes, particularmente no final do segundo trimestre, podendo ser graves e resultar em internação hospitalar. Os principais fatores de risco associados a essas exacerbações incluem a baixa adesão ao uso do CI, a gravidade da asma e a presença de comorbidades^{43,44}. As exacerbações e a falta de controle da doença estão associadas a piores desfechos para o bebê, incluindo prematuridade, baixo peso ao nascer e mortalidade perinatal, além de aumentar a taxa de mortalidade de gestantes⁴¹⁻⁴⁶.

Os efeitos da asma não controlada na gestação são muito maiores do que o risco do tratamento da asma na gestante. Portanto, recomenda-se manter o tratamento controlador da asma na gestante com CI + SABA de resgate ou CI + LABA. A gestante deve ser acompanhada com avaliações mais frequentes do controle da asma. As exacerbações mais graves devem ser prontamente tratadas com corticoides sistêmicos para evitar hipóxia fetal⁴⁷.

6.3 Idosos

A asma em idosos (65 anos ou mais) é comum e está associada a maior morbimortalidade, possivelmente devido ao subdiagnóstico e subtratamento⁴⁸. Esses pacientes podem não reconhecer seus sintomas, atribuindo a dispneia ao sedentarismo, à obesidade ou à cardiopatia.

O objetivo do tratamento da asma no idoso é atingir e manter o controle da doença, com a mínima dose possível de medicamento. Atenção especial deve ser dada às comorbidades, bem como a todos os medicamentos em uso, inclusive medicamentos tópicos oculares, pois podem piorar o controle da doença. Eventos adversos do tratamento tais como osteoporose, equimoses e cataratas pelo uso de CI em doses elevadas e a cardiotoxicidade pelo uso de SABA e LABA devem ser monitorados.

É importante considerar que idosos podem ter mais dificuldade em usar determinados dispositivos inalatórios e a escolha do tratamento da asma também deve levar em conta a preferência do paciente e a facilidade de uso. Alguns pacientes se beneficiam do uso de medicamentos em *spray* associado ao uso de espaçador. Os cuidadores de pacientes com déficit cognitivo devem aprender como administrar os medicamentos e a reconhecer sinais de piora do controle da doença. Apesar de a experiência sugerir superioridade de medicamentos em *spray* para essa população, o plenário da Conitec entendeu que não existem evidências robustas de que o uso dessa apresentação resulte em maior adesão do que a apresentação já fornecida pelo SUS por grupos específicos, ao considerar as evidências incluídas no relatório e a enviada via consulta pública (Relatório de Recomendação nº 607, de abril de 2021).

7. TRATAMENTO

O tratamento da asma tem por objetivo atingir e manter o controle da doença, que é definido como a intensidade com que as manifestações da doença são suprimidas pelo tratamento^{20,47}. Compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas presentes, ou seja, sintomas mínimos durante o dia e ausência de sintomas à noite, pouca ou nenhuma necessidade de uso de medicamentos de alívio e ausência de limitação das atividades físicas e, um segundo domínio, de redução dos riscos futuros, ou seja, das exacerbações, da perda da função pulmonar e dos eventos adversos do tratamento^{20,47}.

A avaliação desse controle deve ser feita de maneira objetiva e periódica, utilizando-se instrumentos, como o questionário de controle da asma da GINA⁴⁷ ou o teste de controle da asma (ACT – do inglês *Asthma Control Test*)⁴⁹, os quais avaliam o nível de controle nas últimas 4 semanas (**Tabela 1**).

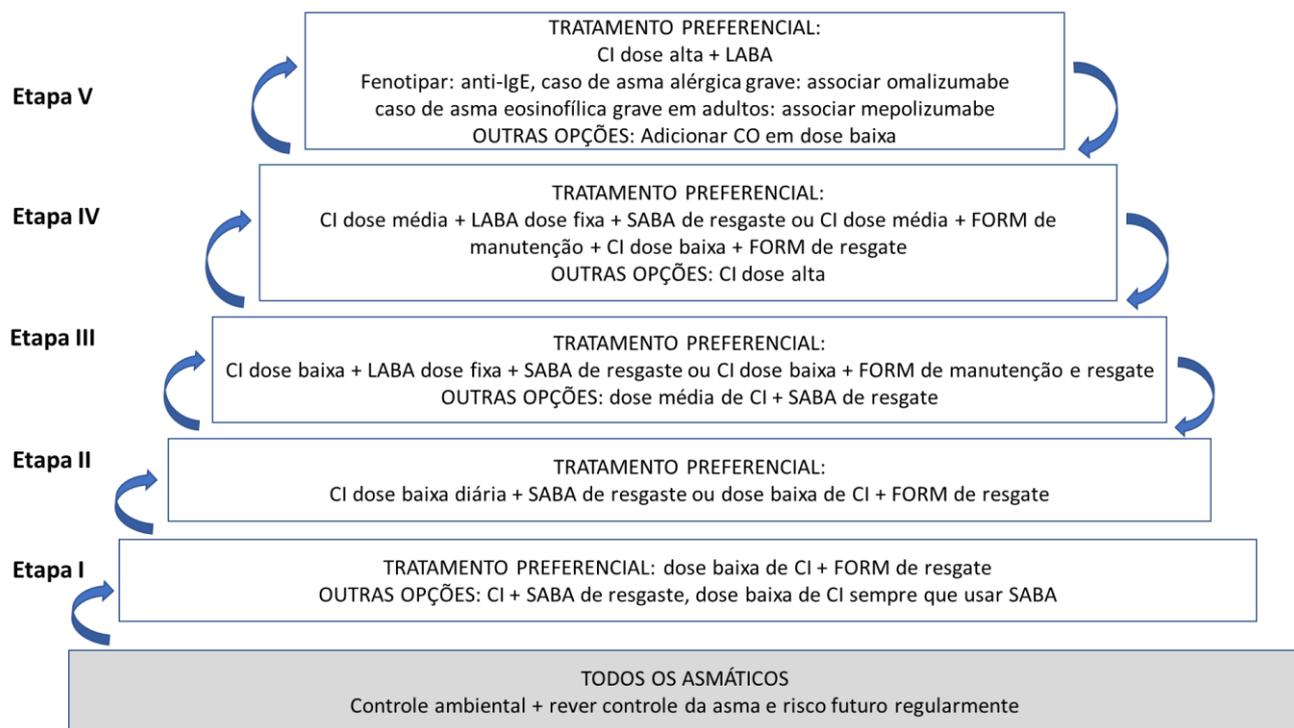
Tabela 1 - Definição de controle da asma pelo questionário da GINA⁴⁵ e Teste de Controle da Asma (ACT)⁴⁷.

Instrumento	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA			
Sintomas diurnos >2 vezes por semana [SIM] [NÃO]	Nenhum destes itens	1 a 2 destes itens	3 a 4 destes itens
Despertares noturnos por asma [SIM] [NÃO]			
Medicamento de resgate >2 vezes por semana [SIM] [NÃO]			
Limitação das atividades por asma [SIM] [NÃO]			
Teste de Controle da Asma - ACT			
Limitação das atividades por asma - escore de 0 a 5	Escore \geq 20	Escore 15 a 19	Escore \leq 15
Dispneia - escore de 0 a 5			
Despertares noturnos por asma - escore de 0 a 5			
Medicamento de resgate - escore de 0 a 5			
Autoavaliação do controle da asma - escore de 0 a 5			

A gravidade da asma refere-se à quantidade de medicamento necessária para o paciente atingir e manter o controle da doença, refletindo uma característica da própria doença, mas que pode ser melhorada com o tratamento anti-inflamatório contínuo^{20,47}. Sua avaliação deve ser realizada retrospectivamente, depois de, pelo menos, seis meses de tratamento regular a partir do nível necessário de tratamento para controlar os sintomas e as exacerbações da doença.

Dessa forma, a asma é classificada como leve nos pacientes que são controlados com as etapas I e II do tratamento. A asma é moderada quando o controle da doença requer medicamentos da etapa III, em geral com dose baixa de CI + LABA. Ainda, a asma é grave quando os pacientes requerem medicamentos das etapas IV e V, ou seja, necessitam dose média/alta de CI + LABA associada a outros medicamentos controladores para atingir o controle ou porque ocorre piora quando se reduz esse tratamento (**Figura 1**). Para as crianças com menos de 5 anos de idade e mais jovens, quatro etapas de tratamento são propostas, consistindo no uso de CI em diferentes doses e frequências combinados a SABA, conforme a necessidade (**Figura 2**).

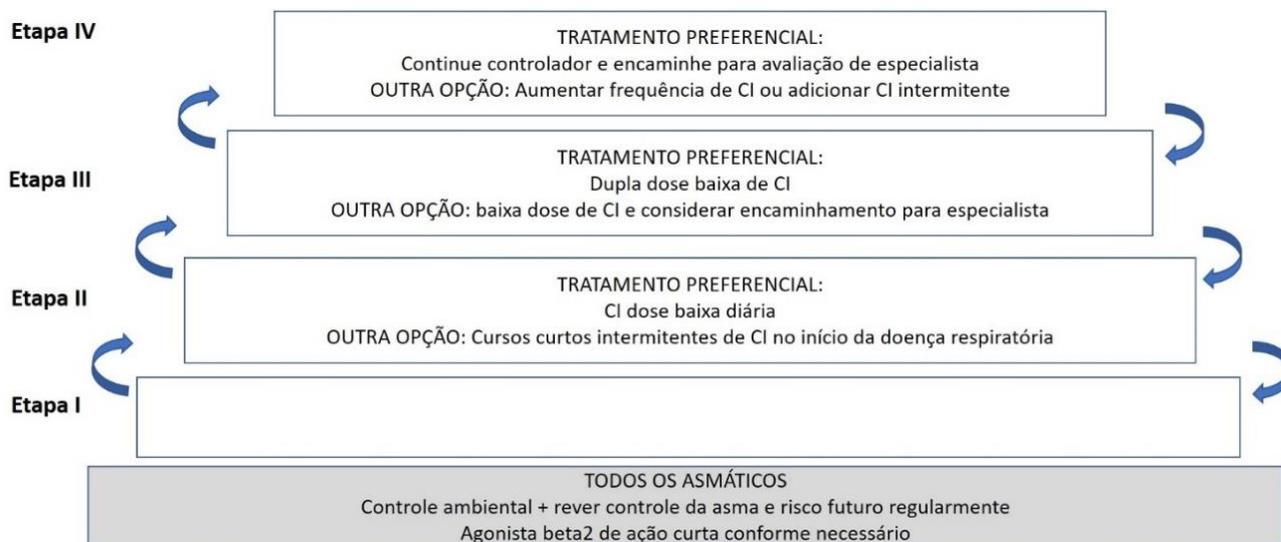
Figura 1 - Etapas de tratamento da asma de crianças de ao menos 6 anos de idade, adolescentes e adultos no SUS.



Legenda: CI - corticoide inalatório; SABA - broncodilatador β_2 -agonista de curta duração; FORM - formoterol; LABA - broncodilatador β_2 -agonista de longa duração; Anti-IgE - anti-imunoglobulina E; CO - corticosteroide oral.

Fonte: Adaptado de GINA, 2020¹.

Figura 2 - Etapas de tratamento da asma de crianças com até 5 anos no SUS.



Nota: Não há tratamento preferencial fixo para a etapa I. Nessa etapa, o tratamento preferencial consiste naquele preconizado a todos os asmáticos (exposto no quadro cinza), ou seja, controle ambiental, revisão do controle da asma e do risco futuro, bem como agonista beta2 de ação curta, se necessário.

Legenda: CI - corticoide inalatório.

Fonte: Adaptado de GINA, 2020¹.

7.1 Tratamento não medicamentoso

A educação do paciente é parte fundamental da terapêutica da asma. Devem-se levar em conta aspectos culturais e orientar a importância do tratamento da inflamação das vias aéreas em longo prazo, incluindo um plano de ação por escrito e individualizado, ensinando o uso correto do dispositivo inalatório e revisando a técnica inalatória em cada consulta ^{20,47}.

Adicionalmente, em adultos com asma, os exercícios físicos estão indicados por reduzirem as exacerbações, a necessidade de medicamentos de resgate e melhorarem o controle da doença, a inflamação das vias aéreas e os sintomas de ansiedade e depressão. Em asmáticos obesos, os exercícios físicos também auxiliam na perda de peso ⁵⁰⁻⁵⁴

Outro ponto a ser observado em pacientes com asma é a avaliação do seu estado nutricional, já que alterações dietéticas como consumo de alimentos com alto teor de açúcar, alto teor de gordura e baixo consumo de fibras, estão associadas ao aumento da inflamação das vias aéreas, exacerbando a condição ⁵⁵.

7.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento da asma deve ser individualizado, de acordo com o controle e gravidade da doença, preferências do paciente e acesso aos medicamentos. A via inalatória é sempre a preferida para o tratamento de manutenção e de alívio, por utilizar uma dose menor de medicamento, com maior efeito local e menos eventos adversos sistêmicos. Para isso, se faz necessário o treinamento para o uso correto do dispositivo inalatório e a revisão da técnica inalatória em cada consulta ^{20,47}.

Os medicamentos para o tratamento da asma podem ser divididos em medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou resgate. Os controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade anti-inflamatória. Além do CI, os corticoides orais (CO), os LABA e os imunobiológicos também são considerados medicamentos controladores. Os medicamentos de alívio são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição, sendo os SABA os representantes desta classe no PCDT.

Os CI atuam reduzindo a inflamação e a hiperresponsividade brônquica, controlando os sintomas, melhorando a função pulmonar e reduzindo o risco futuro de exacerbações ⁴⁷. A eficácia dos diferentes CI varia de acordo com sua farmacocinética e farmacodinâmica, com a deposição pulmonar e com a adesão ao tratamento ^{56,57}. Os CI disponíveis no PCDT são a beclometasona e a budesonida

A associação de LABA a um CI resulta em um efeito sinérgico desses dois medicamentos, que possibilita maior eficácia anti-inflamatória e melhor controle da asma, com menor dose de CI e, conseqüentemente, com menos eventos adversos ⁵⁸. Diversos estudos confirmaram que a associação CI + LABA é mais eficaz em controlar os sintomas da asma, em reduzir as exacerbações e a perda acelerada da função pulmonar do que a monoterapia com CI ⁵⁹⁻⁶⁶.

O formoterol e o salmeterol são os LABA disponíveis no SUS para tratamento da asma, ambos com efeito broncodilatador por 12 horas, mas que diferem no seu início da ação. O formoterol tem início de ação rápido em 5 minutos ⁶⁷, enquanto o salmeterol tem seu início de ação após 20 minutos ⁶⁸. O salbutamol e fenoterol são os SABA disponíveis no PCDT. O **Quadro 3** apresenta o tratamento da asma e conduta terapêutica.

A monoterapia com LABA é contraindicada no tratamento da asma devido aos sérios riscos associados ao uso isolado destes medicamentos ^{69,70}. Esses eventos adversos são considerados efeitos de classe ^{20,47,71}.

Pacientes com asma leve devem ser tratados com dose baixa de corticoide inalado (**Figura 1**), uma vez que dois grandes ensaios clínicos randomizados (ECR) demonstraram que, nesses pacientes, o uso de CI em doses baixas reduz exacerbações graves em quase 50%, além de controlar sintomas e melhorar a qualidade de vida ^{72,73}.

Os SABA continuam indicados nas emergências para reversão rápida do broncoespasmo em adultos e crianças nas crises moderadas a graves. Porém, mais recentemente, o seu uso isolado frequente tem sido associado a desfechos desfavoráveis como maior risco de exacerbações e risco de morte ^{20,47}. Assim, nenhum paciente com asma deve receber apenas SABA como tratamento.

A frequência de uso de SABA é um dos parâmetros que define qual tratamento de manutenção é o mais apropriado. O paciente que necessita usar broncodilatador frequentemente está mal controlado, sendo importante rever seu tratamento, pois a redução na necessidade de uso de broncodilatador é uma das metas do tratamento da asma ^{20,47}. O uso de SABA de resgate, sempre associado a CI, é eficaz no alívio imediato dos sintomas e na prevenção do broncoespasmo induzido por exercício.

Os eventos adversos mais comuns dos broncodilatadores SABA e LABA são tremores, cefaleia e taquicardia. Mais raramente, os pacientes podem ter palpitações, câimbras, hipocalemia, arritmias cardíacas, broncoespasmo paradoxal, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade ⁷⁴⁻⁷⁶.

Quadro 3 - Tratamento da asma no SUS - conduta inicial em adultos e adolescentes sintomáticos sem tratamento controlador prévio.

Apresentação inicial dos sintomas	Conduta medicamentosa	Conduta não medicamentosa ^a
Sintomas < 2 vezes/mês	CI dose baixa + FORM 6 mcg quando tiver sintomas ou CI dose baixa sempre que precisar usar SABA de resgate (Etapa I)	Investigar exposições que podem piorar o controle da asma. Treinar técnica inalatória. Prescrever aerocâmaras se adequado; considerar espaçadores artesanais. Explicar sinais de alerta (aumento da frequência dos sintomas, despertares noturnos por causa da asma, aumento do uso de medicamento de alívio). Atenção para eventos adversos. Informar doses máximas diárias. Elaborar plano de ação para autocuidado, incluindo como usar tratamento diário, como reconhecer uma exacerbação e como proceder. Considerar as preferências do paciente. Eliminar ou minimizar fatores que influenciam o tratamento da asma (tabagismo, exposições ocupacionais e domiciliares). Monitorizar função pulmonar ^b . Avaliar controle regularmente (no mínimo a cada 6 meses).
Sintomas ≥ 2 vezes/mês, mas < 4-5 vezes/ semana, sem sintomas noturnos	CI dose baixa diária e SABA de resgate ou CI dose baixa + FORM 6 mcg sempre que tiver sintomas (Etapa II)	Rever controle da asma, técnica inalatória e adesão ao tratamento. Se asma não controlada aumentar uma etapa do tratamento. Demais itens como acima.
Sintomas na maioria dos dias ou despertares noturnos ≥ 1 vez/semana por causa da asma	CI dose média + LABA de manutenção e SABA de resgate ou CI dose baixa + FORM 6 mcg de manutenção e alívio (Etapa III)	Rever controle da asma, técnica inalatória e adesão ao tratamento. Se asma não controlada aumentar uma etapa do tratamento. Demais itens como acima.
Sintomas diários ou ≥ 1 despertares noturnos por causa da asma e diminuição da função pulmonar	CI dose moderada + LABA de manutenção e SABA de resgate ou CI dose moderada + FORM 6 mcg de manutenção e alívio (Etapa IV) + A critério médico iniciar com um curso de corticoide oral na dose de 30-40 mg/dia/7-10 dias e reavaliar.	Pacientes que necessitam tratamento das etapas IV a V devem ser encaminhados para especialista.

Nota: a-Em adultos com asma a prática de exercício físico pode ser indicada; b-Espirometria para diagnóstico e após no mínimo anualmente, a partir dos 5 anos.
Legenda: CI - Corticoide inalatório; FORM - formoterol; mcg – micrograma; mg – miligrama; LABA - broncodilatador β_2 -agonista de longa duração; SABA - broncodilatador β_2 -agonista de curta duração.

7.2.1 Dispositivos inalatórios

Os medicamentos inalatórios estão disponíveis em várias apresentações, incluindo soluções para nebulização, dispositivos de dose medida pressurizada (pMDI, *spray* dosimetrado) e dispositivos de pó. A escolha do inalador deve levar em conta a idade, a adaptação do paciente e o acesso aos medicamentos^{20,47}.

Os aerossóis pressurizados são os dispositivos mais usados. Contém na sua formulação um propelente, o hidrofluoroalcano (HFA), conforme resoluções do Protocolo de Montreal para redução de danos à camada de ozônio. A utilização de aerossóis pressurizados pode ser feita associada ao uso de espaçador, especialmente quando são usadas doses médias e altas de CI e nas exacerbações mais graves⁷⁷.

Inaladores de pó são acionados pela inspiração. Não são recomendados para crianças menores de 6 anos nem para casos com sinais de insuficiência respiratória aguda mais grave pois exigem um fluxo inspiratório mínimo, geralmente acima de 60 L/min, para disparo do mecanismo e desagregação das partículas do fármaco^{20,47,77,78}. Apesar de alguns estudos sugerirem superioridade de medicamentos em *spray* para essa população, o plenário da Conitec entendeu que não existem evidências robustas de que o uso da apresentação resulte em maior adesão à apresentação já fornecida pelo SUS por grupos específicos ao considerar as evidências incluídas no relatório e a enviada via consulta pública (Relatório de Recomendação nº 607- abril/2021 - *spray* de formoterol + budesonida).

7.2.2 Etapas de tratamento

Na etapa I do tratamento da asma, preconiza-se tratamento preferencial com CI + formoterol em doses baixas de resgate ou, alternativamente, o uso de doses baixas de CI sempre que houver necessidade de uso de SABA de resgate (**Figura 1**)^{20,47,79}.

Na etapa II, preconiza-se, como tratamento preferencial, o uso de doses baixas diárias de CI + SABA de resgate ou a combinação de CI + formoterol intermitente, sempre que for necessário medicamento de resgate (**Figura 1**)^{20,47,80,81}. Essa indicação é baseada em estudos incluindo pacientes na etapa II que utilizaram CI + SABA em um único dispositivo inalatório ou em dispositivos separados e mostraram que essa estratégia reduz exacerbações da asma quando comparado com o uso de SABA isolado⁸²⁻⁸⁴.

Na etapa III, quando o uso do CI isolado não é suficiente para atingir e manter o controle da doença, o tratamento preferencial da asma é a associação de CI em baixa dose + LABA diária + SABA de resgate ou CI em dose baixa + formoterol de manutenção, diariamente e de resgate, quando necessário^{20,47,85-88}.

Na etapa IV, o tratamento preferencial é CI em dose média + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI dose média + formoterol de manutenção, diariamente e CI dose baixa + formoterol de resgate^{20,47}.

O uso da associação CI + LABA nas etapas III e IV pode ser indicado em dose fixa associada a um SABA de resgate ou em dose variável de budesonida ou beclometasona e formoterol^{20,47}.

Na etapa V, o tratamento preferencial é CI em dose alta + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI em dose alta + formoterol em dose fixa diária de manutenção e CI dose baixa + formoterol de resgate^{20,47}. Em pacientes não controlados com esse tratamento, está indicado associar outro medicamento controlador como um imunobiológico.

A eficácia do tratamento preconizado nas etapas de III a V da asma, com doses fixas ou variáveis, foi confirmada por diversas meta-análises, estudos clínicos randomizados e em estudos de vida real. Não há evidência direta de superioridade de uma ou de outra estratégia, mostrando que ambas são igualmente eficazes no controle da asma^{59-64,71,89}. Dessa forma, a escolha da estratégia CI + LABA dose fixa ou variável deve ser determinada pelo médico, após a avaliação do paciente e de suas preferências^{20,47}.

Na estratégia de manutenção e resgate com CI (**Figura 1**), o ajuste da dose é feito pelo paciente, sendo recomendada a dose máxima diária de 72 mcg do formoterol, quando em associação com a budesonida e a dose máxima diária de 48 mcg do formoterol, quando em associação à beclometasona. O racional para a estratégia de manutenção e resgate com baixas doses de CI + formoterol é a associação da terapia anti-inflamatória de manutenção ao formoterol, um LABA com início de ação rápido^{20,47}. Essa estratégia melhora o controle da asma e reduz o risco de exacerbações, utilizando menores doses de CI^{60,63}.

Na estratégia de dose fixa da combinação de CI + LABA, preconiza-se o uso do SABA de resgate. Nessa estratégia, o ajuste da dose da combinação deve ser orientado pelo plano de ação feito pelo médico em parceria com o paciente. Dessa forma, caso o controle da asma não esteja adequado, recomenda-se aumentar a dose do CI na combinação ou adicionar outro controlador. Se, por outro lado, a asma estiver controlada há, pelo menos, 3 meses, deve-se reduzir a dose do CI na combinação para se usar a menor dose possível que mantenha o controle da asma (**Figura 1**)^{20,47}.

Omalizumabe é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicada exclusivamente para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave (etapas IV e V), cujos sintomas são inadequadamente controlados apesar do uso de CI associado a um LABA (conforme apresentado no item 4). O medicamento foi avaliado pela Conitec e obteve recomendação favorável para pacientes com essa indicação⁹⁰.

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a interleucina-5 (IL5), uma citocina eosinófila, que impede a ligação da IL5 aos receptores específicos existentes nos basófilos e eosinófilos. O mepolizumabe parece ainda reduzir as contagens de eosinófilos. Mepolizumabe foi avaliado pela Conitec e foi incorporado para o tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA, conforme Relatório de Recomendação nº 613 da Conitec. À ocasião da incorporação do mepolizumabe, o benralizumabe, outro anticorpo monoclonal anti-IL5, também foi avaliado para esta mesma indicação (para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA) tendo recomendação final de não incorporação no SUS, conforme Relatório de Recomendação nº 613/2021 da Conitec.

Brometo de tiotrópio foi avaliado pela Conitec, e obteve recomendação final de não incorporação para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais), conforme Relatório de Recomendação nº 612/2021 da Conitec. Na ocasião da avaliação a Conitec considerou que, ao passo que há evidência do benefício do tiotrópio considerando função pulmonar e outros desfechos intermediários, há escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida), considerando desfechos primordiais, como exacerbações graves, hospitalização ou qualidade de vida.

7.2.3 Prescrição de imunobiológico

7.2.3.1 Revisão do diagnóstico e tratamento

Antes de iniciar a terapia com medicamento biológico, é necessário rever o diagnóstico e o tratamento da asma. O paciente deve ser acompanhado por 3 a 6 meses, preferencialmente, por especialista em asma grave (Pneumologista, Alergista, Pediatra), a fim de caracterizar a asma grave, conforme os pontos a seguir:

- A) Confirmar a limitação do fluxo aéreo e diagnóstico de asma (**Quadro 1**);
- B) Realizar o diagnóstico diferencial da asma (**Quadro 2**);
- C) Verificar se o tratamento de manutenção está sendo realizado de forma adequada (adesão e técnica inalatória);
- D) Identificar comorbidades e tratá-las adequadamente – incluindo refluxo gastroesofágico, rinosinusites, obesidade, síndrome da apneia obstrutiva do sono, distúrbios psíquicos e sociais;
- E) Avaliar desencadeantes da asma no domicílio e no trabalho, exposição ao cigarro, uso de medicamentos como betabloqueadores e anti-inflamatórios não hormonais;

F) Se, após todos estes passos, a asma continuar não controlada (**Tabela 1**) ou necessitando de tratamento máximo para manter o controle com o esquema terapêutico das etapas IV ou V (**Figura 1**), considerar o diagnóstico de asma grave e realizar fenotipagem.

7.2.3.2 Identificação do tipo de asma

A) Solicitar contagem de eosinófilos no sangue periférico (de preferência sem uso de corticoide oral ou na menor dose possível), o que pode ser repetido em até 3 ocasiões;

B) Verificar se a asma é desencadeada por alérgenos e realizar testes cutâneos de leitura imediata (testes de punctura) ou dosagem de IgE sérica específica para, pelo menos, um aeroalérgeno perene;

C) Solicitar IgE sérica total;

D) Em caso de asma com fenótipo T2 baixo (ausência de eosinofilia no sangue periférico e testes alérgicos negativos), não considerar tratamento com biológicos.

7.2.4 Escolha do imunobiológico

Omalizumabe:

A) Idade maior que 6 anos;

B) Pelo menos, uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral;

C) Confirmação de alergia mediada por IgE por meio de teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno;

D) Nível sérico total de IgE de 30 a 1500 UI/mL e relação IgE total e peso dentro dos limites terapêuticos (**Tabelas 3 e 4**); e

E) Asma grave com fenótipo T2 alto alérgica.

Mepolizumabe:

A) Idade maior que 18 anos;

B) Pelo menos, uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral;

C) Eosinófilos no sangue periférico acima de 300 células/mL; e

D) Asma grave com fenótipo T2 alto eosinofílica.

7.2.5 Controle do tratamento

Avaliar de 4 a 6 meses:

A) Controle da asma (**Tabela 1**);

B) Exacerbações;

C) Função pulmonar;

D) Diminuição da necessidade de medicamentos, especialmente corticoide oral;

E) Eventos adversos;

F) Satisfação do paciente.

Caso haja melhora em um ou mais parâmetros, manter o imunobiológico até reavaliação. No caso de uso de medicamentos biológicos, reavaliar anualmente, considerando¹:

- Interromper o medicamento biológico se não houver resposta adequada da asma (redução clinicamente significativa no número de exacerbações graves que necessitam de corticosteroides sistêmicos ou redução clinicamente significativa no uso contínuo de corticosteroides orais);

- Continuar o uso do medicamento biológico se houver resposta adequada da asma ou redução clinicamente significativa no uso contínuo de corticosteroides orais.

7.2.6 Medicamentos

- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg;
- Bromidrato de fenoterol: aerossol de 100 mcg;
- Dipropionato de beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou *spray* de 50 mcg e 250 mcg;
- Fosfato sódico de prednisolona: solução oral de 1 mg/mL e 3 mg/mL;
- Fumarato de formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg;
- Fumarato de formoterol + budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6 mcg/200 mcg;
- Omalizumabe: pó para solução injetável ou solução injetável de 150 mg;
- Mepolizumabe: pó para solução injetável de 100 mg ou caneta aplicadora (100 mg em 1 mL).
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg;
- Sulfato de salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/mL;
- Xinafoato de salmeterol: pó para inalação de 50 mcg;

Observar que, apesar de a maioria das apresentações consistir em um medicamento, este Protocolo não preconiza monoterapia de SABA ou LABA, mas sim a combinação a critério do médico e respeitadas as condições, quando especificadas.

7.2.7 Esquemas de administração

Beclometasona e budesonida: a equivalência desses CI, dividida em dosagens baixa, média e alta, está discriminada na **Tabela 2**⁹¹⁻⁹⁴.

Tabela 2 - Equivalência das doses de corticoides inalatórios disponíveis para uso no PCDT de asma* (adultos e adolescentes ≥ 12 anos).

Corticoide	Tipo de dispositivo	Dose baixa† mcg/dia	Dose média mcg /dia	Dose alta†† mcg /dia
Dipropionato de beclometasona	DIP, HFA	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionato de beclometasona	HFA partícula extrafina	100-200	>200-400	>400
Budesonida	DPI, HFA	200-400	>400-800	>800

Legenda: * Dose informada na caixa do medicamento; † Dose padrão para iniciar e manter o tratamento da maioria dos pacientes; †† Aumentam a frequência e intensidade dos efeitos colaterais sistêmicos. DPI - Dispositivo de pó inalatório; HFA - hidrofluoralcano, dispositivo pressurizado; mcg - micrograma.

Prednisona e prednisolona: para tratamento de crises, a dose de prednisona a ser usada em adultos é de 40 a 60 mg/dia; para crianças, preconiza-se 1 a 2 mg/kg/dia de prednisolona. Quando indicado para crises, o corticoide deve ser iniciado prontamente, podendo a dose diária ser dividida em duas a três administrações. Corticosteroides orais, quando em uso prolongado, devem ser tomados preferencialmente pela manhã. Crianças com 40 kg ou mais seguem a mesma posologia do adulto. Não há necessidade de redução escalonada no uso por até 7 dias.

Formoterol + budesonida: Em crianças acima de 6 anos, a dose máxima de formoterol, quando associado à budesonida, é de 48 mcg/dia e, em adultos, de 72 mcg/dia, utilizada por curto período.

Salbutamol ou fenoterol: 100 a 200 mcg (1-2 jatos), a cada 20 minutos, uma ou duas doses. Prevenção de broncoespasmo no exercício (adultos) ou exposição inevitável a alérgeno: salbutamol ou fenoterol 200 mcg antes da exposição. [Em exacerbações moderadas a graves, preconizam-se 4 jatos (400 mcg; aerossol dosimétrico com aerocâmara) de salbutamol (ou equivalente) a cada 10 minutos, ou 8 jatos a cada 20 minutos, por até 4 horas; após, repetir essa dose a cada 1 a 4 horas se necessário. Nebulização (usar soro fisiológico): com 2,5 mg a 5 mg a cada 20 minutos por 3 doses, então 2,5 a 10 mg a cada uma a 4 horas, conforme evolução. Em crianças, 22,5 a 30 mcg/kg (até 9 jatos por dose, aerossol com aerocâmara) ou 0,15 mg/kg (máximo 5 mg) por nebulização, a cada 20 minutos, depois conforme reavaliação clínica. Esquemas de tratamento de crises moderadas a graves devem ser usados sob supervisão médica].

Mepolizumabe: em adultos, a dose preconizada é de 100 mg administradas por injeção subcutânea (SC), uma vez a cada 4 semanas.

Omalizumabe: dose e frequência são determinadas pelo nível sérico basal de IgE (UI/mL), medido antes do início do tratamento, e pelo peso corpóreo (kg). Antes da dose inicial, pacientes devem ter seu nível de IgE determinado por qualquer dosagem sérica de IgE total para determinação da dose. Com base nessas medidas, 75 a 600 mg (1 a 4 injeções) devem ser necessários em cada administração. São necessários, no mínimo, doze semanas de tratamento para avaliar adequadamente se o paciente está respondendo ou não ao medicamento. É destinado a um tratamento de longa duração e a descontinuação geralmente resulta em retorno a elevados níveis de IgE livre e sintomas associados. As doses devem ser ajustadas por mudanças significantes no peso corpóreo⁹⁵. Omalizumabe deve ser administrado com suporte para o tratamento de reações anafiláticas imediatas. Pacientes sem relatos de anafilaxia podem autoadministrar omalizumabe ou receber administração por um cuidador a partir da quarta dose, respeitando a recomendação médica⁸⁸.

Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose não devem receber o medicamento. As **Tabelas 3 e 4** apresentam as doses administradas a cada quatro e a cada duas semanas, respectivamente.

Tabela 3 - Doses de omalizumabe (mg por dose) via subcutânea a cada **4 semanas**⁹⁵.

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400-500	225	300	450	450	600	600				
> 500-600	300	300	450	600	600		Administração a cada 2 semanas (ver tabela 4)			
> 600-700	300		450	600						

Tabela 4 - Doses de omalizumabe (mg por dose) via subcutânea a cada **2 semanas**⁹⁵.

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso (kg)																		
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150									
≥30-100	Administração a cada 4 semanas (ver tabela 3)																		
>100-200																			
>200-300																			375
>300-400																		450	525

>400-500						375	375	525	600
>500-600					375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525	
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600	
>800-900	225	225	300	375	450	525	600		
>900-1000	225	300	375	450	525	600			
>1000-1100	225	300	375	450	600				
>1100-1200	300	300	450	525	600				
>1200-1300	300	375	450	525					
>1300-1500	300	375	525	600					

Não administrar

7.3 Benefícios esperados

- Controle dos sintomas;
- Melhora da qualidade de vida;
- Normalização ou estabilização da função pulmonar;
- Redução do absenteísmo escolar e ao trabalho;
- Redução da utilização de serviços de saúde, incluindo hospitalizações.

8. MONITORAMENTO

A avaliação da resposta ao tratamento da asma deve ser feita pela combinação de parâmetros clínicos, pelo questionário de controle da doença e parâmetros funcionais, como espirometria. Após a obtenção e manutenção do controle da asma por um tempo mínimo de 3 meses, as doses devem ser ajustadas, objetivando utilizar as menores doses para manter o controle da doença. A suspensão completa do tratamento não é recomendada por aumentar o risco de exacerbações^{20,47}. A espirometria deve ser feita anualmente, sendo que nos pacientes mais graves, a cada 3 a 6 meses, com intuito de avaliar se existe perda progressiva funcional.

Diversos fatores podem piorar o controle da asma e devem ser avaliados antes de qualquer modificação no tratamento medicamentoso naqueles pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada. Entre esses fatores desencadeantes/agravantes, destacam-se a exposição domiciliar à poeira ou fumaça, a exposição ocupacional, a baixa adesão medicamentosa, a técnica inalatória inadequada, o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides ou betabloqueadores, o tabagismo e outras comorbidades, como rinosinusite, doença do refluxo gastroesofágico, obesidade, síndrome da apneia do sono, entre outras^{20,47,96}

Avaliações por anamnese, por contagem de medicamentos, por verificações do registro da farmácia são métodos à disposição que devem ser empregados para checar a adesão, uma vez que no Brasil somente 32% dos asmáticos aderem ao tratamento¹¹. 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^{97,98}. A técnica adequada de uso do dispositivo inalatório é essencial para o sucesso terapêutico^{20,47}.

Após checar fatores de descontrole, deve-se ajustar o tratamento medicamentoso com aumento na dose ou na quantidade de medicamentos para atingir e manter o controle da doença. Dessa forma, se na revisão o paciente estiver parcialmente controlado ou não controlado, recomenda-se fazer *step-up* (aumentar a dose ou a quantidade de medicamentos para etapa superior). Em pacientes com asma controlada há 3 meses ou mais, recomenda-se *step-down* (voltar para a etapa anterior), com o objetivo de utilizar a menor dose possível dos medicamentos, mantendo o controle e prevenindo riscos futuros (**Figura 1**).

Ressalta-se a importância da monitorização do tratamento destes pacientes pela morbidade associada à doença e necessidade de controle dos eventos adversos dos medicamentos. Avaliação contínua da adesão e da resposta ao tratamento deve

ser realizada por equipe multidisciplinar. Todo asmático deve ter um plano de ação por escrito, com o objetivo de auxiliá-lo a reconhecer e ajustar o tratamento precocemente, se piorar. Deve conter orientações dos medicamentos de uso diário e de resgate, quando iniciar corticoide oral e quando procurar auxílio médico de emergência ou urgência ⁹⁹. A educação do paciente é fundamental para monitorar e reconhecer sintomas de piora da asma ou da perda do controle, para reconhecer sintomas de exacerbação e adotar as ações para tratamento domiciliar das crises ^{20,47}.

Para avaliação da resposta ao tratamento com imunobiológicos deve-se considerar: i) asma controlada ou melhora de escore do ACT igual ou superior a 3 pontos e do ACQ igual ou superior a 0,5 ou; ii) diminuição do número de exacerbações ou; iii) redução da dose de corticoide oral diário em, pelo menos, 50% (asmáticos graves corticodependentes).

Os asmáticos de difícil controle devem ser encaminhados para avaliação e acompanhamento com médico especialista (pneumologista, alergista ou pediatra). Pacientes com asma grave devem ser revistos periodicamente. Pacientes respondedores devem receber o medicamento por tempo indefinido. No caso de não respondedores após 12 meses, suspender o tratamento.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do(s) medicamento(s).

Pacientes com asma devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos. Doentes asmáticos de difícil controle devem ser atendidos em serviços especializados que contem com pneumologista, alergista ou pediatra.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Quando da publicação deste PCDT, os pacientes que já estiverem em uso de medicamento biológico para asma deverão ser avaliados para manutenção do tratamento e inclusão neste Protocolo. A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e de medicamentos (Grupo 06) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

O paciente ou seu responsável legal deve ser informado sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
2. Tisiologia SBdPe. IV Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006;32:S447.
3. Tisiologia SBdPe. Diretrizes para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2012;38.
4. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, 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;62:758-66.
5. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
6. Barreto M, et al. Prevalência de sintomas de asma em adolescentes no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde na Escola do Adolescente (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol* 2014;17:105-15.
7. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol* 2017;43:163-8.
8. Brasil MdSd. DATASUS. www.datasus.gov.br2010.
9. Nathan RA, Thompson PJ, Price D, 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;3:734-42.e5.
10. Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, 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;6:19.
11. Cancado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma* 2019;56:244-51.
12. 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*2018:27.
13. Asthma Gif. Global strategy for Asthma Prevention and Treatment. <https://www.ginasthma.org>2020.
14. Jardim J. Pharmacological economics and asthma treatment. *J Bras Pneumol* 2007;33:iv-vi.
15. Ponte E, et al. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde. *J Bras Pneumol* 2007;33:15-9.
16. Serra-Batles J, et al. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998;12:1322-6.
17. Asthma Gif. Difficult-to-treat and Severe Asthma in Adolescents and Adult Patients - Diagnosis and Management. <https://ginaasthma.org/severeasth2019>.
18. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RMD, Cancado JED, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2020;46.
19. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219-33.
20. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cancado JED, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol* 2020;46:e20190307.
21. Kingdom NIfHaCEN-U. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>.
22. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
23. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

24. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353:364-9.
25. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:645-8; quiz 9.
26. Sonntag H-J, Filippi S, Pipis S, Custovic A. Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front Pediatr* 2019;7:251-.
27. TAE P-M. Environmental risks factors for allergy: home environment In: Akdis C e Agache I. (Eds) *Global Atlas of Allergy*. EAACI. Zurich: EAACI, 2014. 2014:130 - 1.
28. Quirce S, Bernstein JA. Old and new causes of occupational asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:677-98, v.
29. Jeebhay MF, Moscato G, Bang BE, et al. Food processing and occupational respiratory allergy- An EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:1852-71.
30. PS. GJeG. In vivo allergy diagnosis tests. In: Akdis C e Agache I. (Eds) *Global Atlas of Allergy*. EAACI. Zurich: EAACI. 2014:150-2.
31. R. C. In vitro allergy diagnosis tests. In: Akdis C e Agache I. (Eds) *Global Atlas of Allergy*. EAACI. Zurich: EAACI. 2014:166-7.
32. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018;391:783-800.
33. Oei SM, Thien FC, Schattner RL, et al. Effect of spirometry and medical review on asthma control in patients in general practice: a randomized controlled trial. *Respirology* 2011;16:803-10.
34. Inci D, Guggenheim R, Altintas DU, Wildhaber JH, Moeller A. Reported Exercise-Related Respiratory Symptoms and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Children. *J Clin Med Res* 2017;9:410-5.
35. Szeffler SJ, Fitzgerald DA, Adachi Y, et al. A worldwide charter for all children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1282-92.
36. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J* 2007;16:7-15.
37. Ribeiro JD. Aerossóis e espaçadores na crise aguda de asma: evolução e hora de mudar a rotina. *Jornal de Pediatria* 2005;81:274-6.
38. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:509-17.
39. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:63-80.
40. Robijn AL, Jensen ME, McLaughlin K, Gibson PG, Murphy VE. Inhaled corticosteroid use during pregnancy among women with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1403-17.
41. Robijn AL, Murphy VE, Gibson PG. Recent developments in asthma in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25:11-7.
42. Beau AB, Didier A, Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Lacroix I, Damase-Michel C. Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database. *J Asthma* 2017;54:258-64.
43. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.
44. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:93-110.
45. Kempainen M, Lahesmaa-Korpinen AM, Kauppi P, et al. Maternal asthma is associated with increased risk of perinatal mortality. *PLoS One* 2018;13:e0197593.

46. Baghlaf H, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes among women with asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1325-31.
47. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org
48. Skloot GS, Busse PJ, Braman SS, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Evaluation and Management of Asthma in the Elderly. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:2064-77.
49. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Junior A, Cruz AA. [Portuguese-language version of the Asthma Control Test]. *J Bras Pneumol* 2010;36:159-66.
50. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:Cd001116.
51. Franca-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:732-9.
52. Evaristo KB, Mendes FAR, Saccomani MG, et al. Effects of Aerobic Training Versus Breathing Exercises on Asthma Control: A Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2989-96 e4.
53. Mendes FA, Goncalves RC, Nunes MP, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest* 2010;138:331-7.
54. Freitas PD, Passos NFP, Carvalho-Pinto RM, et al. A Behavior Change Intervention Aimed at Increasing Physical Activity Improves Clinical Control in Adults With Asthma: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2021;159:46-57.
55. Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Current Allergy and Asthma Reports* 2021;21:46.
56. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006;28:1042-50.
57. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:372-80.
58. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182-91.
59. 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;344:219-24.
60. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
61. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
62. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, et al. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:57-63.e2.
63. 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. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:Cd009019.

64. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med* 2016;374:1822-30.
65. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med* 2016;375:850-60.
66. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, et al. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med* 2016;375:840-9.
67. Kemp J, Armstrong L, Wan Y, Alagappan VK, Ohlssen D, Pascoe S. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:71-8.
68. Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:Cd007694.
69. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:279-88.
70. Anis AH, Lynd LD, Wang XH, et al. Double trouble: impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources. *CMAJ* 2001;164:625-31.
71. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists--an urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005;353:2637-9.
72. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
73. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
74. Australia. NAC. Asthma Management Handbook 2006: National Asthma Council Australia Ltd.
75. Fuchs SC FC, Fischer GB. *Medicina Ambulatorial: Conduas de Medicina Ambulatorial Baseadas em Evidências*. 3a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 753-69.
76. Brunton L, Parker K. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*: MacGraw Hill, NY; 2006.
77. Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:186-93.
78. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:457-63.
79. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta-Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018;319:1485-96.
80. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
81. Bateman ED, Reddel HK, FitzGerald JM. As-Needed Budesonide-Formoterol in Mild Asthma. *N Engl J Med*. United States 2018:898.
82. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
83. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, 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;377:650-7.

84. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, 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;308:987-97.
85. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
86. Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J* 2013;42:79-86.
87. Weatherall M, James K, Clay J, et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1451-8.
88. Ye Q, He X-O, D'Urzo A. A Review on the Safety and Efficacy of Inhaled Corticosteroids in the Management of Asthma. *Pulmonary Therapy* 2017;3:1-18.
89. Loymans RJ, Gemperli A, Cohen J, et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *Bmj* 2014;348:g3009.
90. BRASIL, Saúde Md, Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Saúde DdGeIdTele. Relatório de recomendação n° 499 - Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação.: Ministério da Saúde; 2019.
91. Network. HISESIG. British guideline on the management of Asthma. <https://www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-themanagement-of-asthma.html>.
92. Australia NsC. Sidney: National Asthma Council Australia. In: Handbook AA, ed. <https://www.asthmahandbook.org.au>.
93. National Institute for Health and Care Excellence. London: the Institute; Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosismonitoring-and-chronicasthma-management-pdf-1837687975621>
94. FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017;1:199-221.
95. XOLAIR: omalizumabe. São Paulo: Novartis Biociências S.A. Farm. Resp. Favia Regina Pegorer. Bula de medicamento. Disponível no dossiê da empresa.
96. Le Moual N, Carsin AE, Siroux V, et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2014;43:374-86.
97. Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, et al. "Trying, But Failing" - The Role of Inhaler Technique and Mode of Delivery in Respiratory Medication Adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:823-32.
98. Bonini M, Usmani OS. Novel methods for device and adherence monitoring in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:63-9.
99. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA, BUDESONIDA, BROMIDRATO DE FENOTEROL, FUMARATO DE FORMOTEROL, FUMARATO DE FORMOTEROL + BUDESONIDA, SULFATO DE SALBUTAMOL, XINAFOATO DE SALMETEROL, PREDNISONA, FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA, OMALIZUMABE E MEPOLIZUMABE

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de **dipropionato de beclometasona, budesonida, bromidrato de fenoterol, fumarato de formoterol, fumarato de formoterol + budesonida, sulfato de salbutamol, xinafoato de salmeterol, prednisona, fosfato sódico de prednisolona, omalizumabe e mepolizumabe**, indicada para o tratamento de asma.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo(a) médico(a) _____ (nome do(a) médico(a) que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Controle dos sintomas;
- melhora da qualidade de vida;
- normalização ou estabilização da função pulmonar;
- redução do absenteísmo escolar e ao trabalho;
- redução da utilização de serviços de saúde, incluindo hospitalizações.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- os riscos na gravidez e na amamentação ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- **eventos adversos da beclometasona e budesonida:** problemas na fala (reversíveis com a suspensão do tratamento), infecções na boca (candidíase), boca seca, alteração do paladar, irritação na garganta, tosse, infecções urinárias, inchaço, cansaço, reações alérgicas de pele, palpitação, taquicardia, dor abdominal, vertigem, tontura, ganho de peso; eventos adversos mais raros: náusea, vômitos, coceira, problemas na visão, agitação, depressão, insônia, faringite, sinusite, alteração do ciclo menstrual, diarreia ou constipação, febre, dores de cabeça, infecções virais, redução da velocidade do crescimento em crianças, aumento dos níveis de glicose no sangue, reações de hipersensibilidade, sangramento anal e osteoporose (em caso de tratamento longo);

- **eventos adversos do fenoterol, formoterol, salbutamol e salmeterol:** ansiedade, agitação, insônia, náusea, vômitos, dores abdominais, prisão de ventre, tonturas, dores de cabeça, diminuição dos níveis de potássio no sangue, tremores, palpitações, tosse, respiração curta, alteração do paladar, secura da boca, dor muscular, reações alérgicas de pele, problemas no coração, aumento ou diminuição intensa da pressão arterial, inchaço dos pés e das mãos, cansaço, infecções do trato respiratório, falta de ar, insônia, depressão, dor de dente, alteração do ciclo menstrual e problemas de visão;

- **eventos adversos da prednisona e prednisolona:** retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, osteoporose, problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;

- **eventos adversos do omalizumabe:** reações alérgicas locais ou sistêmicas, incluindo anafilaxia, tontura, fadiga, síncope ou sonolência; hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula; o risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos;

- **eventos adversos do mepolizumabe:** dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas; infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário, faringite, reações de hipersensibilidade (alérgicas sistêmicas) e anafilaxia, congestão nasal, dor abdominal superior, dor nas costas, eczema, reações relacionadas à administração (não alérgica sistêmica), reações no local da injeção e pirexia.

- os medicamentos formoterol e salmeterol devem ser sempre utilizados em associação com budesonida ou beclometasona. Seu uso sozinho pode ocasionar eventos adversos graves, incluído morte.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () Beclometasona () Budesonida () Fenoterol () Formoterol + Budesonida
() Formoterol () Salbutamol () Salmeterol () Prednisona
() Prednisolona () Omalizumabe () Mepolizumabe

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma após incorporação da apresentação do omalizumabe 150mg/mL solução injetável no SUS - versão 2023

1. Escopo e finalidade da Diretriz

O objetivo desta atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Asma foi incluir a nova apresentação do omalizumabe, incorporada ao SUS conforme Portaria SCTIE/MS nº 143, de 11 de novembro de 2022 e o Relatório de Recomendação nº 777, de outubro de 2022. Conforme a referida Portaria, foi incorporado omalizumabe 150 mg/mL solução injetável, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2- agonista de longa ação (LABA) no âmbito do SUS.

O PCDT de Asma publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 14, de 24 de agosto de 2021, preconiza omalizumabe pó para solução injetável de 150 mg. Destaca-se que, à época da atualização do PCDT, a única forma farmacêutica do medicamento disponível para comercialização no Brasil, era o pó liofilizado para solução injetável (150 mg).

Conforme apontado no Relatório de Recomendação nº 777, de acordo com informação do fabricante, estima-se que a produção mundial do pó liofilizado para solução injetável seja descontinuada e, sendo assim, somente a apresentação em solução injetável em seringa preenchida estará disponível no Brasil. Cabe mencionar que a nova apresentação de omalizumabe em solução injetável demonstrou ser bioequivalente à formulação liofilizada em termos de exposição sistêmica, apresentando propriedades farmacocinéticas similares à formulação liofilizada, além de alcançar redução semelhante da IgE livre no soro. Em geral, o equilíbrio de risco/benefício da nova formulação (solução injetável) é tão favorável quanto o da formulação liofilizada, com benefícios adicionais esperados em termos de tolerabilidade e facilidade de administração.

Desta forma e considerando a atualização recente do PCDT de Asma, publicado por meio da Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14, de 24 de agosto de 2021, esta atualização rápida focou na inclusão da nova apresentação do omalizumabe no âmbito do SUS.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

A atualização rápida do Protocolo foi realizada pela Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS).

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Asma foi apresentada na 105ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em janeiro de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). A proposta foi aprovada para avaliação da Conitec.

4. Consulta pública

A Consulta Pública nº 04/2023, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Asma, foi realizada entre os dias 03/04/2023 e 24/04/2023. Foram recebidas 32 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2023/CP_CONITEC_004_2023_PCDT_da_Asma.pdf

5. Busca da evidência e recomendações

Considerando a versão vigente do PCDT de Asma, o qual foi recentemente atualizado (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14, de 24 de agosto de 2021), esta atualização rápida teve foco na inclusão do omalizumabe 150 mg/mL solução injetável, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2- agonista de longa ação (LABA) no âmbito do SUS.

As evidências e pergunta de pesquisa avaliada no momento da incorporação da nova apresentação do omalizumabe, incluído nesta atualização, encontram-se no Relatório de Recomendação nº 777/2022, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221111_relatorio_777_omalizumabe_asma_final.pdf

APÊNDICE 2

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA – atualização completa do PCDT – versão 2021

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Asma iniciou-se com a reunião presencial para delimitação do escopo em março de 2019, em Brasília. O objetivo desta reunião foi a discussão da atualização do referido PCDT.

A reunião de escopo teve a participação de dez membros do Grupo Elaborador, sendo seis dos quais especialistas e quatro metodologistas, além de representantes de sociedades médicas e de pacientes e do Comitê Gestor.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT vigente (Portaria SAS/MS nº 1.317 - 25/11/2013) e alterada pela Portaria SAS/MS nº 603, de 21 de julho de 2014 e na estrutura definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Para cada uma das seções definidas do PCDT, qualquer incerteza clínica ou tecnologias que não estão incorporadas ao SUS foram objetos de formulação de questão de pesquisa estruturada, a fim de nortear a busca e sistematização por evidências científicas. Ainda, cada seção ou questão de pesquisa ficou sob responsabilidade de um especialista nomeado como relator, sendo responsável pela redação do texto e elaboração da recomendação. Os presentes assinaram termos de confidencialidade, sigilo, declaração de conflito de interesses, além da lista de presença.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

A relatoria do texto foi distribuída entre os médicos especialistas. Esses profissionais foram orientados a referenciar as recomendações com base nos estudos pivotais, meta-análises e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizar os dados epidemiológicos descritos no PCDT vigente.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/MS), participaram no desenvolvimento deste protocolo, metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema.

Todos os presentes do Grupo Elaborador, Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Asma foi apresentada na Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) e da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Após a Subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 5ª Reunião Extraordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Consulta pública

A Consulta Pública nº 39/2021, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma, foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas 1.192 contribuições, que podem ser verificadas em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210616_CP_CONITEC_39_2021_PCDT_Asma.pdf>.

5. Busca da evidência e recomendações

Na reunião de escopo, as necessidades de incorporações foram amplamente discutidas pelo grupo e foram elencadas questões de pesquisa para a revisão deste PCDT, para as quais foram elaborados pareceres técnicos científicos específicos pelo Grupo elaborador.

Questões PICO:

TIOTRÓPIO (Explorada no Material Suplementar 1):

P	Pacientes adultos e crianças (acima de 6 anos) com asma moderada e grave não controlada com associação de dose moderada a alta CI + LABA
I	CI + LABA + Tiotrópio solução para inalação 2,5 mcg/puff – Respimat
C	CI + LABA + placebo
O	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ6, GINA), qualidade de vida (St. George, Asma Quality of Life), hospitalizações, função pulmonar e eventos adversos

OMALIZUMABE*:

P	Pacientes adultos e crianças (acima de 6 anos) com asma alérgica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral
I	CI + LABA com ou sem corticoide oral + omalizumabe
C	CI + LABA com ou sem corticoide oral + placebo
O	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ6, GINA), qualidade de vida (St. George, Asma Quality of Life), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral e eventos adversos

*pergunta definida na reunião de escopo, no entanto a tecnologia foi submetida por meio de demanda externa. Dessa forma, não foi feita avaliação pelo grupo elaborado do Protocolo.

BENRALIZUMABE E MEPOLIZUMABE (Explorada no Material Suplementar 2):

P	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral
I	CI + LABA com ou sem corticoide oral + benralizumabe/mepolizumabe
C	CI + LABA com ou sem corticoide oral + placebo
O	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ6, GINA), qualidade de vida (St. George, Asma Quality of Life), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral e eventos adversos

Ainda, foram avaliadas a inclusão da apresentação farmacêutica *spray* de formoterol + budesonida e a exclusão da apresentação aerossol bucal do salmeterol.

FORMOTEROL/BUDESONIDA *SPRAY* (Explorada no Material Suplementar 3)

P	Pacientes adultos e pediátricos (≥ 6 anos) com indicação de uso de formoterol/budesonida
I	Formoterol/budesonida <i>spray</i>

C	Formoterol/budesonida cápsula ou pó inalante
O	Exacerbações, controle dos sintomas, qualidade de vida, hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral e segurança

O *spray* de formoterol + budesonida para o tratamento da asma teve recomendação desfavorável para incorporação no SUS, conforme disposto no Relatório de Recomendação nº 607 da Conitec.

Para a exclusão da apresentação aerossol bucal do salmeterol, não foi elaborada pergunta de pesquisa. O assunto foi pautado na reunião de escopo do PCDT e justificado pela indisponibilidade da apresentação no mercado nacional, conforme dispõe Relatório de Recomendação nº 606 da Conitec.

MATERIAL SUPLEMENTAR 1
PERGUNTA PICO SOBRE O TIOTRÓPIO

Questão de pesquisa: “Pergunta: Quais as evidências de eficácia e segurança sobre o uso do tiotrópio no tratamento da asma moderada e grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA, com ou sem corticoide sistêmico.?”

Nesta pergunta, pacientes (P) Pacientes adultos e crianças (acima de 6 anos) com asma moderada e grave, não controlada com associação de dose moderada a alta de CI + LABA (I) dose moderada a alta de CI + LABA + tiotrópio; comparadores (C) dose moderada a alta de CI + LABA + placebo; e desfechos (O) Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ6, ACQ5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ AQLQ, AQLQ(S)+12), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral. Eventos adversos (segurança).

A. Estratégia de busca

Quadro A - Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase em 30 de agosto de 2020.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via PubMed:	(((("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) OR "asthma"[MeSH Terms]) AND ("tiotropium bromide"[MeSH Terms] OR ("tiotropium"[All Fields] AND "bromide"[All Fields]) OR "tiotropium bromide"[All Fields] OR "tiotropium"[All Fields]) OR "tiotropium bromide"[MeSH Terms]) AND (((("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields]) OR "budesonide"[MeSH Terms]) AND (("formoterol fumarate"[MeSH Terms] OR ("formoterol"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[All Fields] OR "formoterol"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[MeSH Terms])) OR (((glucocorticoid[All Fields] OR glucocorticoid'[All Fields] OR glucocorticoid's[All Fields] OR glucocorticoidal[All Fields] OR glucocorticoidanalogon[All Fields] OR glucocorticoidbehandlung[All Fields] OR glucocorticoidcan[All Fields] OR glucocorticoidco[All Fields] OR glucocorticoidcombine[All Fields] OR glucocorticoidcytosol[All Fields] OR glucocorticoiddependent[All Fields] OR glucocorticoide[All Fields] OR glucocorticoidea[All Fields] OR glucocorticoideinflusse[All Fields] OR glucocorticoidemia[All Fields] OR glucocorticoiden[All Fields] OR glucocorticoideo[All Fields] OR glucocorticoides[All Fields] OR glucocorticoidgabe[All Fields] OR glucocorticoidgebruik[All Fields] OR glucocorticoidhaltige[All Fields] OR glucocorticoidhormonen[All Fields] OR glucocorticoidi[All Fields] OR glucocorticoidic[All Fields] OR glucocorticoidinduced[All Fields] OR glucocorticoidinducible[All Fields] OR glucocorticoidinjectie[All Fields] OR glucocorticoidinjecties[All Fields] OR glucocorticoidinsuffizienz[All Fields] OR glucocorticoidism[All Fields] OR glucocorticoidlike[All Fields] OR glucocorticoidmedikation[All Fields] OR glucocorticoidogenesis[All Fields] OR glucocorticoidogenic[All Fields] OR glucocorticoidok[All Fields] OR glucocorticoidos[All Fields] OR glucocorticoidreceptor[All Fields] OR glucocorticoidreceptoragonisten[All Fields] OR glucocorticoidregulated[All Fields] OR glucocorticoidremediable[All Fields] OR glucocorticoidresistant[All Fields] OR	18

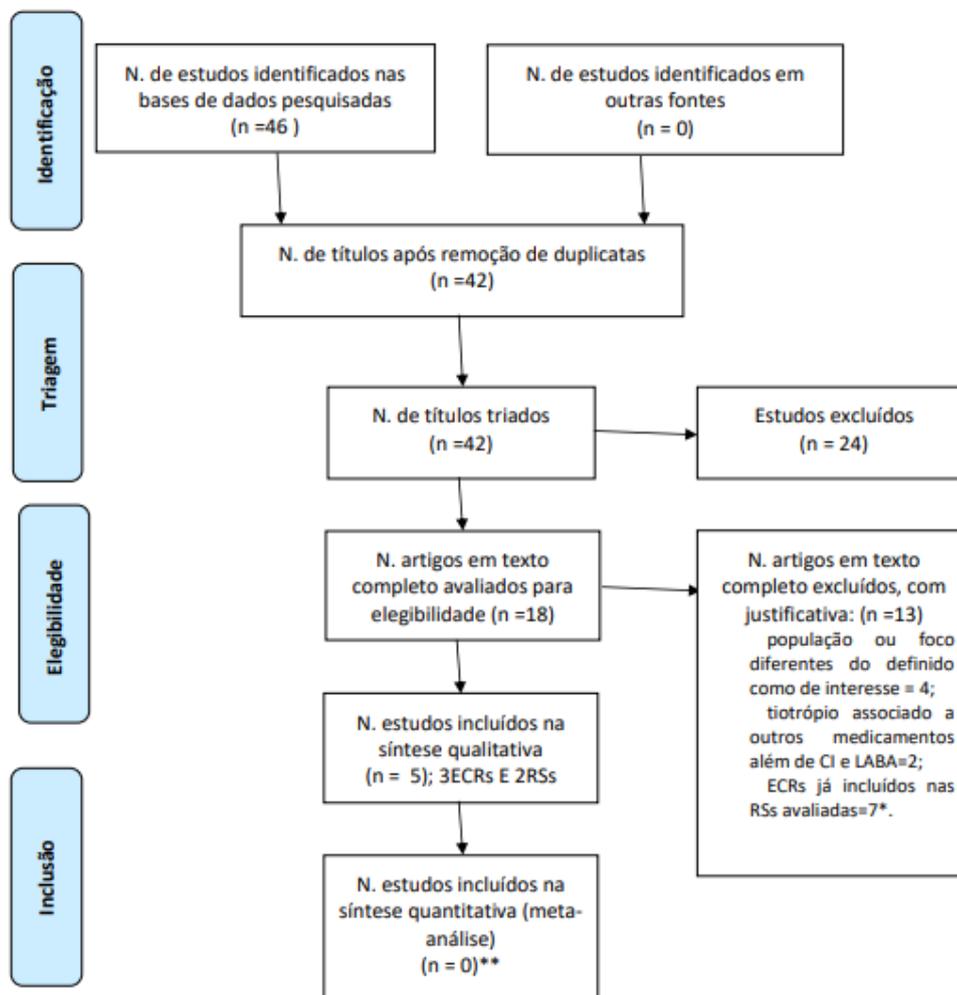
	<p>glucocorticoidresistenz[All Fields] OR glucocorticoidrezeptoraktivitat[All Fields] OR glucocorticoidrezeptoren[All Fields] OR glucocorticoidrezeptorkomplexen[All Fields] OR glucocorticoidrezeptorliganden[All Fields] OR glucocorticoiddruckstanden[All Fields] OR glucocorticoids[All Fields] OR glucocorticoids[All Fields] OR glucocorticoidsin[All Fields] OR glucocorticoidsinduced[All Fields] OR glucocorticoidsteroid[All Fields] OR glucocorticoidsteroids[All Fields] OR glucocorticoidstressschema[All Fields] OR glucocorticoidtherapie[All Fields] OR glucocorticoidwirksamen[All Fields] OR glucocorticoidwirkung[All Fields] OR glucocorticoidzufuhr[All Fields]) OR glucocorticoids[Pharmacological Action]) AND (("adrenergic beta-2 receptor agonists"[Pharmacological Action] OR "adrenergic beta-2 receptor agonists"[MeSH Terms] OR ("adrenergic"[All Fields] AND "beta2"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "agonists"[All Fields]) OR "adrenergic beta-2 receptor agonists"[All Fields] OR "adrenergic beta 2 receptor agonists"[All Fields]) OR Adrenergic beta-2 Receptor Agonists[Pharmacological Action]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))</p>	
EMBASE	<p>('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma') AND ('7beta [[hydroxybis (2 thienyl) acetyl] oxy] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide'/exp OR '7beta [[hydroxybis (2 thienyl) acetyl] oxy] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide' OR '7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxyl] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide'/exp OR '7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxyl] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide' OR 'ba 679 br'/exp OR 'ba 679 br' OR 'ba679 br'/exp OR 'ba679 br' OR 'braltus'/exp OR 'braltus' OR 'favynd'/exp OR 'favynd' OR 'gregal'/exp OR 'gregal' OR 'spiriva'/exp OR 'spiriva' OR 'spiriva handihaler'/exp OR 'spiriva handihaler' OR 'spiriva respimat'/exp OR 'spiriva respimat' OR 'srivasso'/exp OR 'srivasso' OR 'tiotropium'/exp OR 'tiotropium' OR 'tiotropium bromide'/exp OR 'tiotropium bromide' OR 'tiotropium bromide 2126monohydrate'/exp OR 'tiotropium bromide monohydrate' OR 'tiotrus'/exp OR 'tiotrus' OR 'tiova rotacaps'/exp OR 'tiova rotacaps') AND ('assieme'/exp OR 'assieme' OR 'assieme mite'/exp OR 'assieme mite' OR 'assiememite'/exp OR 'assiememite' OR 'biresp spiromax'/exp OR 'biresp spiromax' OR 'budesonide plus formoterol'/exp OR 'budesonide plus formoterol' OR 'budesonide plus formoterol fumarate'/exp OR 'budesonide plus formoterol fumarate' OR 'budesonide plus formoterol fumarate dihydrate'/exp OR 'budesonide plus formoterol fumarate dihydrate' OR 'budesonide, formoterol fumarate drug combination'/exp OR 'budesonide, formoterol fumarate drug combination' OR 'budesonide-formoterol'/exp OR 'budesonide-formoterol' OR 'budesonide/formoterol'/exp OR 'budesonide/formoterol' OR 'bufar'/exp OR 'bufar' OR 'bufar easyhaler'/exp OR 'bufar</p>	21

	<p>easyhaler' OR 'bufoler'/exp OR 'bufoler' OR 'bufoler easyhaler'/exp OR 'bufoler easyhaler' OR 'bufomix'/exp OR 'bufomix' OR 'bufomix easyhaler'/exp OR 'bufomix easyhaler' OR 'duoresp spiromax'/exp OR 'duoresp spiromax' OR 'duori'/exp OR 'duori' OR 'duori easyhaler'/exp OR 'duori easyhaler' OR 'fobuler'/exp OR 'fobuler' OR 'formoterol fumarate dihydrate plus budesonide'/exp OR 'formoterol fumarate dihydrate plus budesonide' OR 'formoterol fumarate plus budesonide'/exp OR 'formoterol fumarate plus budesonide' OR 'formoterol plus budesonide'/exp OR 'formoterol plus budesonide' OR 'formoterol-budesonide'/exp OR 'formoterol-budesonide' OR 'formoterol/budesonide'/exp OR 'formoterol/budesonide' OR 'gardette'/exp OR 'gardette' OR 'gardette forte'/exp OR 'gardette forte' OR 'gardette mite'/exp OR 'gardette mite' OR 'orbufox'/exp OR 'orbufox' OR 'orbufox easyhaler'/exp OR 'orbufox easyhaler' OR 'orest'/exp OR 'orest' OR 'orest easyhaler'/exp OR 'orest easyhaler' OR 'pulentia'/exp OR 'pulentia' OR 'pulmalio'/exp OR 'pulmalio' OR 'pulmelia'/exp OR 'pulmelia' OR 'pulmoton'/exp OR 'pulmoton' OR 'rilast'/exp OR 'rilast' OR 'rilast forte'/exp OR 'rilast forte' OR 'rilast forte turbuhaler'/exp OR 'rilast forte turbuhaler' OR 'rilast turbuhaler'/exp OR 'rilast turbuhaler' OR 'symbicort'/exp OR 'symbicort' OR 'symbiocort forte turbuhaler'/exp OR 'symbiocort forte turbuhaler' OR 'symbiocort forte turbuhaler' OR 'symbiocort forte turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler'/exp OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort rapihaler'/exp OR 'symbiocort rapihaler' OR 'symbiocort turbuhaler'/exp OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocortmite'/exp OR 'symbiocortmite' OR 'vyaler spiromax'/exp OR 'vyaler spiromax') AND ('glucocorticoid'/exp OR 'glucocorticoid' OR 'glucocorticoid drug'/exp OR 'glucocorticoid drug' OR 'glucocorticoids'/exp OR 'glucocorticoids' OR 'glucocorticoids, synthetic'/exp OR 'glucocorticoids, synthetic' OR 'glucocorticoidsteroid'/exp OR 'glucocorticoidsteroid' OR 'glucocorticosteroid'/exp OR 'glucocorticosteroid' OR 'glucocortoid'/exp OR 'glucocortoid' OR 'glycocorticoid'/exp OR 'glycocorticoid' OR 'glycocorticosteroid'/exp OR 'glycocorticosteroid') AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
<p>Cochrane Library* *Em Cochrane Reviews</p>	<p>(asthma OR Asthma, Bronchial) AND ("tiotropium bromide" OR tiotropium)*</p>	<p>5</p>
<p>LILACS</p>	<p>(asthma OR Asthma, Bronchial) AND ("tiotropium bromide" OR tiotropium)</p>	<p>2</p>

B. Seleção das evidências

Foram encontrados na busca 46 artigos no total (somando-se todas as bases pesquisadas). Destes, 4 artigos foram excluídos por estarem duplicados. Restou um total de 42 artigos, que foram triados por meio da leitura de título e resumos, dos quais 18 títulos tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade (**Figura A**)

Figura A - Diagrama PRISMA (fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) da Terapia com Tiotrópio em Asma (moderada e grave).



*Referências de números 34 a 40.

**Não foi realizada meta-análise.

C. Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos incluídos encontra-se na **Quadro B**. O **Quadro C** contém a certeza no conjunto das evidências segundo a metodologia GRADE.

Quadro B - Estudos selecionados para análise: Tiotrópio no tratamento da Asma (ECRs e RSs com meta-análise).

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma.</i> Hoshino et al., 2016	- Estudo randomizado, aberto, paralelo. Objetivo: o objetivo primário foi avaliar o efeito do tiotrópio na dimensão das vias aéreas em pacientes com asma e persistência dos sintomas apesar do uso de LABA + corticoide inalatório (CI) como terapia de manutenção. Os objetivos secundários foram avaliar os efeitos do tiotrópio na inflamação das vias aéreas, na função pulmonar e na qualidade de vida.	-Número de participantes: 53. -Critérios de inclusão: pacientes ambulatoriais entre 20 e 75 anos com VEF1 entre 60% e 90% do valor previsto por 3 meses ou história de asma. Os pacientes deveriam ser não-fumantes ou ex-fumantes com carga tabágica < 5 maços-ano e que pararam de fumar pelo menos um ano antes da inclusão.	- Pacientes entre 20 e 75 anos com asma sintomática recebendo LAMA+CI e apresentando VEF1 pré-broncodilatador de 60%-90% do valor previsto.	Os pacientes usaram B2LD+CI por 4 semanas e, após, foram randomizados para um dos seguintes grupos: -Intervenção: tiotrópio (5 ug 1x/dia) + LABA+CI (<i>budesonida</i>). -Controle: LABA+CI (<i>budesonida</i>). -Tempo de seguimento: 48 semanas.	-TC, NO exalado, função pulmonar (incluindo VEF1) e dosagem de IgE. Questionário AQLQ.	- A adição de tiotrópio a LABA+CI foi associada a reduções significativas em relação aos valores basais do quociente WA/BSA e da espessura da parede (16,3 mm ² /m ² [IQR, 13,4-18, mm ² /m ²] a 15,4 mm ² /m ² [IQR, 12,1– 17,3 mm ² /m ²], p =0,044; 1,08 mm/m [IQR, 1,02–1,14 mm/m] a 0,99 mm/m [IQR, 0,88–1,12 mm/m], p =0,006], mas não em WA/Ao ou Ai/BSA. Não foram observadas alterações significativas no grupo sem tiotrópio. Não	- Pequeno número de pacientes. -O braço com LAMA+CI não teve um placebo associado.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>houve alterações significativas na área pulmonar em qualquer grupo (adição de tiotrópio a LABA+CI, 113,6 a 115,5 cm², p =0,36; LABA+CI apenas, 109,8 a 108,6 cm²; p =0,42). As diferenças nas alterações de WA/BSA e espessura da parede entre os dois os grupos foram estatisticamente significantes (p <0,05 para ambos).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nenhuma diferença significativa no volume de óxido nítrico exalado foi observada entre os grupos. - O tratamento com tiotrópio resultou em aumento da CVF (SD), basal (2,88 ± 1,04 L 	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>para $2,93 \pm 1,03$ L, $p = 0,050$), da CVF% prevista (SD) ($95,7 \pm 20,6\%$ para $99,4 \pm 24,0\%$, $p = 0,020$), VEF1 (SD) ($2,10 \pm 0,97$ L a $2,30 \pm 0,91$ L, $p = 0,063$) e VEF1% previsto ($72,8 \pm 10,0\%$ a $76,0 \pm 10,0\%$, $p = 0,048$) ao final do estudo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos índices de função pulmonar nos pacientes tratados sem tiotrópio. Uma diferença significativa na mudança no VEF1% previsto foi observada entre os dois grupos ($p = 0,006$), mas não no VEF1 médio ($50 \pm 14,6$ vs $34,8 \pm 15,9$; $p = 0,057$).</p>	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>As alterações no VEF1% previsto foram correlacionadas com alterações no quociente WA/BSA ($r = -0,87$, $p < 0,001$) e espessura da parede ($r = -0,82$, $p < 0,001$) no grupo com tiotrópio. A análise do AQLQ revelou escores significativamente melhores para sintomas e emoções no grupo tiotrópio (diferenças médias [SD] nos sintomas $0,5 \pm 1,0$, $p = 0,022$ e emoções $0,4 \pm 1,0$, $p = 0,050$). Não houve melhora nos escores AQLQ no grupo tratado com B2LD+CI sem tiotrópio. A diferença no escore de sintomas entre os grupos foi</p>	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>estatisticamente significativa ($p < 0,05$).</p> <p>- A incidência de EAs foi semelhante entre os grupos. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite, bronquite, piora da asma, gastroenterite e cefaleia. No entanto, três pacientes descontinuaram o estudo após receberem tiotrópio devido à ocorrência de eventos adversos (dois pacientes com tosse e um paciente com boca seca e secreção nasal).</p> <p>Uma população menor de pacientes relatou escavações de asma no grupo com tiotropium</p>	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						(13,5%) do que no grupo sem tiotrópio (16,8%). Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado a medicamentos.	
<i>Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus long-acting β2-agonist in for patients with asthma.</i> Hoshino et al., 2018	Ensaio clínico randomizado, aberto, de três braços. Objetivo: comparar os efeitos do montelucaste e do tiotrópio na inflamação e remodelação das vias aéreas em pacientes com asma persistente que já estavam em tratamento com LABA+CI.	- Número de participantes: 87. - Crítérios de inclusão: Pacientes ambulatoriais com história documentada de asma (sintomas relevantes e documentada obstrução reversível das vias aéreas) de mais de 3 meses e sintomáticos no momento da triagem; estar em	Pacientes com asma persistente (mais de 3 meses), sintomáticos, idade média entre 51-55 anos, recebendo terapia de manutenção com LABA+CI.	Durante um período de 4 semanas, todos os pacientes receberam inalações de LABA+CI (budesonida/formoterol (18/640 lg) 2 x ao dia. Após, os pacientes foram alocados para receber tratamento: -Intervenção (2 grupos): -montelucaste oral (10 mg) uma vez ao dia e LABA+CI; ou -tiotrópio inalado	- FeNO, TC, eosinofilia e exacerbações de asma, qualidade de vida (AQLQ).	A adição de montelucaste ao B2LD+CI diminuiu significativamente a FeNO [média (SD) 52,0 \pm 6,8 no início para 44,6 \pm 6,3 ppb no final do tratamento, p <0,05]. A adição de tiotrópio ao LABA+CI diminuiu significativamente o quociente WA/BSA e a espessura da parede (T/ \sqrt BSA) [média (IQR) 16,6 (13,4-19,2) para 15,5 mm ² /m ² /(12,2-17,0), p <0,05; 1,09 (0,94 a 1,24) para	- Este estudo não incluiu um braço com placebo, a terapia de manutenção LABA +CI foi usada como um controle positivo para comparar os outros dois esquemas; - Estudo avaliou apenas um pequeno número de pacientes (soma grupo com tiotrópio e placebo, n=59);

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>terapia de manutenção com CI mais um LABA por 4 ou mais semanas antes da triagem e um VEF1 > 60% do valor normal previsto; não-fumante ou ex-fumante com menos de 5 maços-ano que tenha parado de fumar pelo menos um ano antes da inscrição.</p> <p>- Critérios de exclusão: diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica ou qualquer outra doença respiratória que não asma,</p>		<p>(5 lg) uma vez ao dia e LABA+CI;</p> <p>β2-agonista de curta ação foi fornecido como medicamento de resgate para uso quando necessário.</p> <p>-Controle: não houve adição de um placebo ao tratamento de manutenção LABA+CI (formoterol/budesonida).</p> <p>-Tempo de seguimento: 48 semanas.</p>		<p>0.99mm/m (0.85–1.16), p <0.05]. A diferença nas alterações de WA/BSA e T/√BSA entre pacientes tratados com tiotrópio mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI foi estatisticamente significativa (p <0,05).</p> <p>- O tratamento com montelucaste resultou em aumentos significativos no VEF1 (p <0,05) e VEF1% previsto (p <0,05). Também houve aumento significativo da CVF (p <0,05), VEF1 (p <0,05) e VEF1% previsto (p <0,01) após o tratamento com tiotrópio. As diferenças nos parâmetros</p>	<p>- apenas um brônquio segmentar foi avaliado porém estudos recentes sugerem que as dimensões da RB1 estão intimamente relacionadas às dimensões dos outros brônquios.</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		glaucoma, hiperplasia prostática ou infecção do trato respiratório nas duas semanas anteriores à triagem.				espirométricos entre os pacientes tratados com montelucaste mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI e entre pacientes tratados com tiotrópio mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI foram significativos. As alterações na FeNO foram correlacionadas com as mudanças no VEF1 ($r = -0,71$, $p < 0,001$) e VEF1% previsto ($r = -0,60$, $p < 0,01$) no grupo montelucaste. As alterações no VEF1 foram correlacionadas com as mudanças no WA/BSA ($r = -0,82$, $p < 0,001$) e T/\sqrt{BSA} ($r = -0,56$, $p < 0,01$). Além	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>disso, as alterações no VEF1% previsto foram correlacionadas com mudanças no WA/BSA ($r = -0,84$, $p < 0,001$) e T/\sqrt{BSA} ($r = -0,59$, $p < 0,01$) no grupo tiotrópio. A adição de montelucaste reduziu significativamente a contagem de eosinófilos no sangue em comparação com a terapia de manutenção [média (SD) $116,2 \pm 241,5/\text{ul}$ <i>versus</i> $34,0 \pm 244,6/\text{ul}$, $p < 0,01$]. A porcentagem de pacientes com exacerbações de asma nos grupos montelucaste e tiotrópio diminuiu significativamente, de 34 para 20% e 36 para</p>	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>18%, respectivamente (p <0,05), enquanto o grupo de terapia de manutenção não exibiu mudança nas exacerbações. As comparações entre grupos indicaram melhoras significativamente maiores no escore de sintomas no montelucast e no grupo tiotrópio do que no grupo LABA+CI isolado. Além disso, 70% dos pacientes com asma e rinite (n = 11) no grupo montelucaste relataram melhora dos sintomas nasais. As medidas objetivas - incluindo a mudança na função pulmonar, contagem de</p>	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>eosinófilos no sangue, AQLQ e taxas de exacerbação - não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento com montelucaste e tiotrópio.</p> <p>- Montelucaste e tiotrópio foram bem tolerados e não houve EAs sérios relacionados aos medicamentos. Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao montelucaste foram infecções, distúrbios gastrointestinais e distúrbios da pele. Os mais relatados associados ao tiotrópio foram candidíase oral, dor de garganta, tosse e</p>	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						desconforto laríngeo. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a EAs.	
<i>Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma.</i> Vogelberg et al., 2018	ECR, multicêntrico, em paralelo, com 3 braços	403 randomizadas (1:1:1)	Crianças de 6 a 11 anos, com asma grave.	Intervenções: Tiotrópio 2,5 mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI Tiotrópio 5 mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI Controle: Placebo+ LABA+CI Os 3 grupos poderiam ter adição de LTRA. Tempo de seguimento: 48 sem.	Primário: VEF1 três horas após medicamento, na 24ª semana. Secundários: VEF 1 na 48ª semana, VEF1 médio, CVF, ACQ-IA, segurança	-VEF 1 (0-3h) do baseline até a semana 24. As diferenças dos grupos se comparados ao placebo foram: tiotropio 5 mg= 164 mL (IC95% 103-225; p < 0,001) e para tiotropio 2.5 mg= 170 mL (IC95%, 108-231; p < 0,001). -Na semana 48 o VEF1 por grupo foi: 5 mcg= 337±30; 2,5 mcg=365±31 e placebo 266±32. As diferenças entre os grupos de 5 mcg e 2,5 mcg com o placebo foram: 99±36,	O uso de LABA estava em cerca de 30% em todos os grupos 3 meses antes do início do tratamento: 5 mcg - 15,6%; 2,5 mcg - 23% e placebo 15,3%. Em relação ao uso de LTRA 3 m antes do estudo eram: 5 mcg - 29,6%; 2,5 - 36,6% e placebo 25,5%. Não foi informado quantos por grupo utilizavam as duas classes. Para ambos os medicamentos, os autores não

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>p=0,006 e 71±36, p=0,048.</p> <p>-O escore ACQ-IA na 48a semana foi: 5 mcg=0,72± 0,06; 2,5 mcg=0,75± 0,06 e placebo=0,82± 0,06. Não houve diferença significativa nas variações deste entre os grupos.</p> <p>-Os eventos adversos mais frequentes foram exacerbação da asma, nasofaringite e IVAS. As frequências de eventos adversos por grupo foram: 5 mcg- 60,7%; 2,5 mcg 63,7% e placebo 67,9%.</p>	<p>fornece informações sobre ajustes de dose destes medicamentos, acréscimo ou ainda variações ao longo do estudo, apenas são apresentadas as percentagens de uso ao final. Não houve tratamento estatístico informado para estes que usavam estes medicamentos.</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA+CI) versus LABA+CI for adults with asthma (Review), 2016.</i></p> <p>Kew et al., 2016</p>	<p>- Revisão Sistemática.</p> <p>- Período da busca: até Janeiro de 2016.</p> <p>- Bases consultadas: <i>Cochrane Airways Review Group Specialised Register (CAGR), ClinicalTrials.gov, WHO trials portal,</i> referências de outras revisões, contato com autores.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs paralelos com pelo menos 12 semanas de duração comparando LAMA + LABA + CI vs. LABA + CI em adultos com asma. Foram incluídos</p>	<p>-Número de estudos incluídos: 3* estudos duplo-cegos. *(um dos estudos foi desenhado para avaliar brometo de glicopirrônio, mas não foi incluído na análise. Os outros três avaliaram brometo de tiotrópio).</p> <p>-Número de participantes: 1.197.</p>	<p>-Pacientes com asma usando a combinação LABA+CI com VEF1 médio de 55% do valor previsto (asma grave).</p>	<p>-Intervenção: LABA+CI + ACLD (brometo de tiotrópio 5 µg 1x/dia via RespiMat, na maioria dos casos).</p> <p>-Controle: LABA+CI + placebo.</p> <p>-Tempo de seguimento: 48 a 52 semanas.</p>	<p>-Primários: exacerbações com necessidade de uso de corticosteroide oral, qualidade de vida (AQLQ), eventos adversos graves.</p> <p>-Secundários: exacerbações com necessidade de admissão hospitalar, função pulmonar (VEF1, CVF), controle da asma (ACQ), qualquer evento adverso.</p>	<p>- Pacientes que receberam tiotrópio tiveram menos exacerbações com necessidade de corticosteroide oral do que aqueles que não receberam, mas os dados sobre CIs foram inconsistentes (OR 0,76; IC95% 0,57 a 1,02; 2 ECRs, n=907; evidência de qualidade moderada). Análises comparando o número de exacerbações por paciente em cada grupo (rate ratio) e o tempo até a primeira exacerbação (<i>hazard ratio</i>) tiveram resultados semelhantes.</p> <p>- Em relação à qualidade de vida, não houve melhores</p>	<p>- Poucos estudos foram (3) incluídos na análise, a despeito de um número de pacientes superior a 1 mil.</p> <p>-Houve poucos eventos clínicos.</p>

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>estudos na forma de texto completo, resumos e estudos não publicados em que os desfechos primários fossem exacerbações com necessidade de uso de corticosteroides orais, uso de escalas validadas de controle da asma e eventos adversos graves.</p> <p>- Objetivo: avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI em adultos nos quais a asma não é bem controlada com LABA+CI.</p>					<p>resultados para tiotrópio quando considerada a diferença mínima clinicamente significativa de 0,5 no AQLQ (MD 0,09; IC95% - 0,03 a 0,20; 2 ECRs, n=907; evidência de alta qualidade).</p> <p>- Em relação a eventos adversos graves no grupo que recebeu tiotrópio, os resultados foram inconsistentes (OR 0,60; IC95% 0,24 a 1,47; I² = 76%; 3 ECRs, n=1.197; evidência de baixa qualidade).</p> <p>- Exacerbações com necessidade de admissão hospitalar foram muito raras para mostrar se tiotrópio</p>	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>trouxo algum benefício (OR 0,68; IC95%0,34-1,38; 3 ECRs, n=1.191; evidência de baixa qualidade).</p> <p>- Pacientes que usaram tiotrópio tiveram melhora da função pulmonar/VEF1 (MD 0,07; IC95% 0,03-0,11; 3 ECRs, n=1.191; evidência de alta qualidade) e potenciais pequenos benefícios para o controle da asma (ACQ): MD 0,13; IC95% 0,23-0,02; 2 ECRs, n=907; evidência de alta qualidade; contudo, essa diferença não foi clinicamente significativa (MCID=0,5).</p>	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						- Pacientes que usaram tiotrópio tiveram menos chance de apresentar eventos adversos não graves (OR 0,7; IC95% 0,52-0,94; 3 ECRs, n=1.197; evidência de alta qualidade).	
<i>Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials.</i> Meng et al., 2019.	-Revisão Sistemática. -Período da busca: Até janeiro de 2019 -Bases consultadas: Embase, Cochrane e PubMed -Critérios de elegibilidade: ECRs, de pacientes com asma grave ou moderada, intervenções terapia 'padrão', ou LABA ou	-Número de estudos incluídos: 14 totais, incluindo asma moderada e grave -Número de participantes: 5074	Avaliar o papel do tiotrópio na asma moderada e grave, em adultos e crianças.	-Intervenção: Tiotrópio + terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide -Controle: terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide COM ou SEM placebo. -Tempo de seguimento: 4 a 48 semanas	-Primários: FEV1 -Secundários: Peak flow matinal, Peak flow noturno, VEF1, Capacidade vital forçada (CVF) e eventos adversos (em geral e graves)	- Seis estudos com 2162 pacientes tratados com tiotrópio e 2227 do grupo controle, mostraram um VEF 1 comparado de 2,67 (IC95% 1,47- 3,88). - 13 ensaios com 4973 pacientes no grupo tiotrópio e 5049 no controle, tiveram algum evento adverso. A comparação da	-Apenas artigos em inglês. -Incluiu estudos com seguimento de períodos tão curtos como 4 semanas. -Os desfechos analisados focaram-se em função pulmonar (à exceção da segurança)

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>corticosteroide, apenas literatura em inglês.</p> <p>-Objetivo: avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI em adultos nos quais a asma não é bem controlada com LABA+CI</p>					<p>incidência destes nos dois grupos mostrou um RR: 0.98, IC95%: 0.94–1.02).</p> <p>-Em nove estudos com um total de 2212 pacientes com tiotrópio e 2234 controles obteve-se um RR de 1,08 (IC95% 0,77-1,52) para eventos adversos graves ao se comparar tratados com tiotrópio e sem este.</p>	

Q4W- a cada 4 semanas, Q8W- a cada 8 semanas, HR-Hazard ratio, RR- Relative risk, ACT- Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ 5- Asthma Control Questionnaire 5 items, ACQ-IA Asthma Control Questionnaire Interviewer- administered, GINA Global Initiative for Asthma, JACQ (Juniper Asthma Control Questionnaire), SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ-Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older, PAQLQ[S]- Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, QVRS- qualidade de vida relacionada à saúde, VEF1- volume expiratório final no 1º segundo

Quadro C - GRADE - Qualidade da evidência avaliada por desfecho (desfechos da revisão de Kew *et al.*).

Certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Tiotrópio		Risco com placebo	Diferença de risco com Tiotrópio

Exacerbações [com necessidade de corticosteroide via oral- ao menos 1x. *Kew *et al.*] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

907 (2 ECRs)	Não grave	não grave	não grave	Não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	150/453 (33.1%)	124/454 (27.3%)	OR 0.76 (0.57 para 1.02)	331 por 1.000	58 menos por 1.000 (de 111 menos para 4 mais) ^b
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---------------	--

Controle dos Sintomas [ACQ. *Kew *et al.*] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

907 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença média (DM) do escore entre os grupos 0.13 pontos a menos nos que usaram tiotrópio (variação entre 0.23 menor para 0.02 menor) ^{b*} Essa diferença não é considerada clinicamente significativa (pois é inferior a mudanças de 0,5 pontos no escore ACQ).				
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	---	--	--	--	--

Qualidade de Vida [AQLQ. *Kew *et al.*] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

907 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença média (DM) do escore entre os grupos 0.09 pontos a mais nos que usaram tiotrópio (0.03 menor para 0.2 mais alto) ^b . Não houve melhora com o tiotrópio quando considerada a diferença mínima clinicamente significativa de 0,5 no AQLQ				
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--	--	--	--	--

Hospitalizações [*Kew *et al.*] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

Certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Tiotrópio		Risco com placebo	Diferença de risco com Tiotrópio
1191 (3 ECRs)	não grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ ^a MODERADA	25/595 (4.2%)	18/596 (3.0%)	OR 0.68 (0.34 para 1.38)	42 por 1.000	13 menos por 1.000 (de 27 menos para 15 mais) ^b

Função Pulmonar- VEF1 [*Kew *et al.*] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

1191 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Houve uma diferença média de 0.07 L entre os grupos (entre 0.03 a 0.11L a mais naqueles que usaram tiotrópio) ^b .				
---------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--	--	--	--	--

Redução do corticosteroide - não relatado

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Efeitos adversos – total [*Kew *et al.*] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

1197 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	417/513 (81.3%)	515/684 (75.3%)	RR 0.70 (0.52 para 0.94)	813 por 1.000	60 menos por 1.000 (de 120 menos para 10 menos) ^b
---------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---------------	--

Durante a consulta pública, muitas contribuições foram recebidas, indicando potenciais estudos para inclusão no relatório ou na revisão sistemática. Apenas um estudo dentre os sugeridos foi elegível para inclusão na revisão sistemática: estudo de Vogelberg *et al.* (2014), que conduziram ECR para avaliação de tiotrópio em crianças e adolescentes com asma. Dessa forma, optou-se pela inclusão do estudo na revisão sistemática e atualização das meta-análises (Figuras B, C, D, E, F, G, H e I).

Figura B - Volume expiratório forçado em 1 segundo (vale).

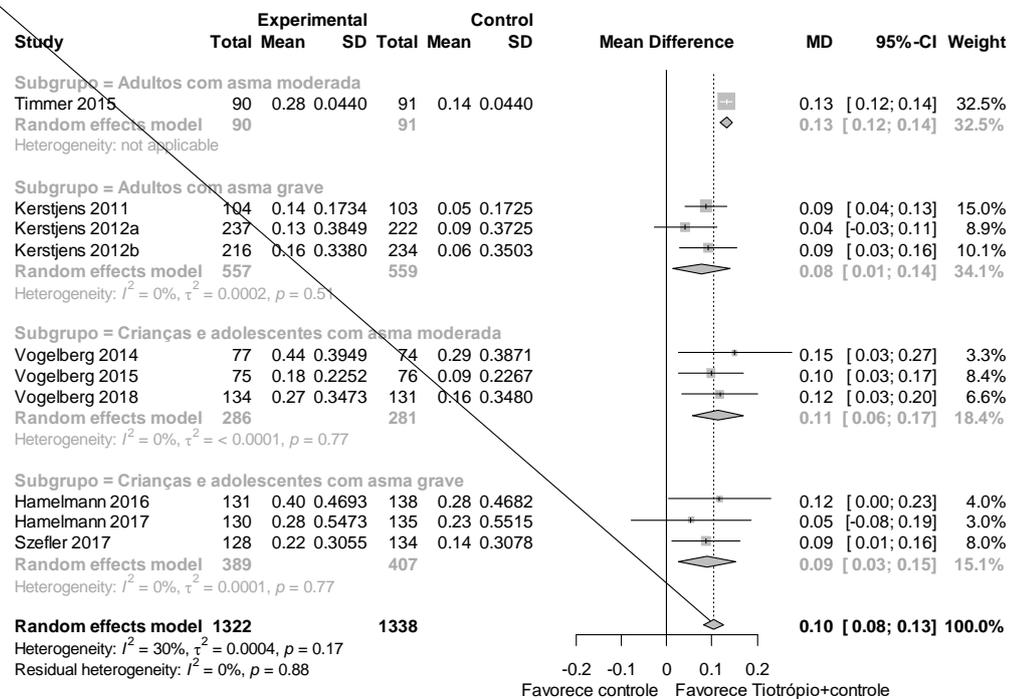


Figura C - Capacidade vital forçada (vale).

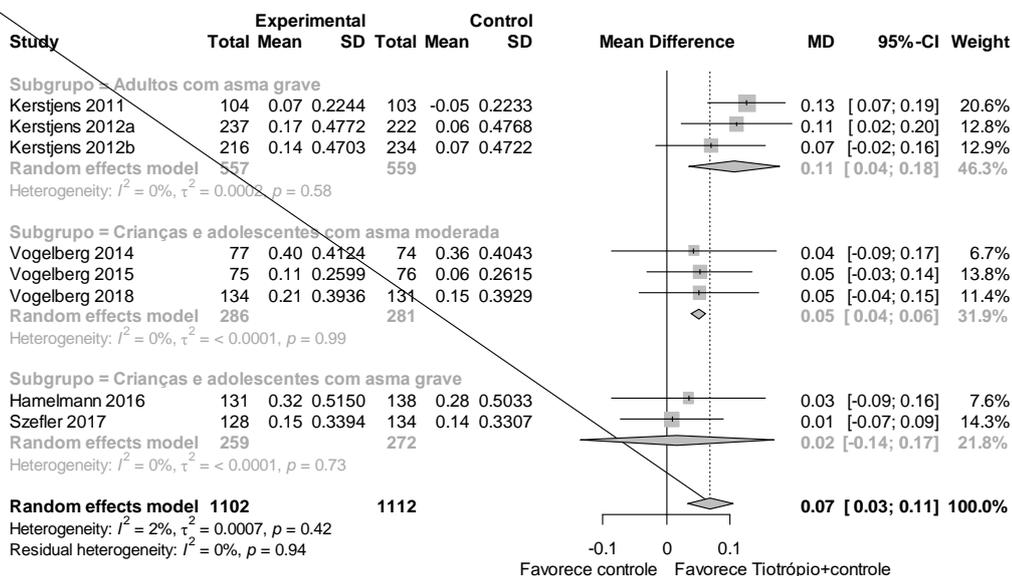


Figura D - Hospitalização por asma em adultos com asma grave.

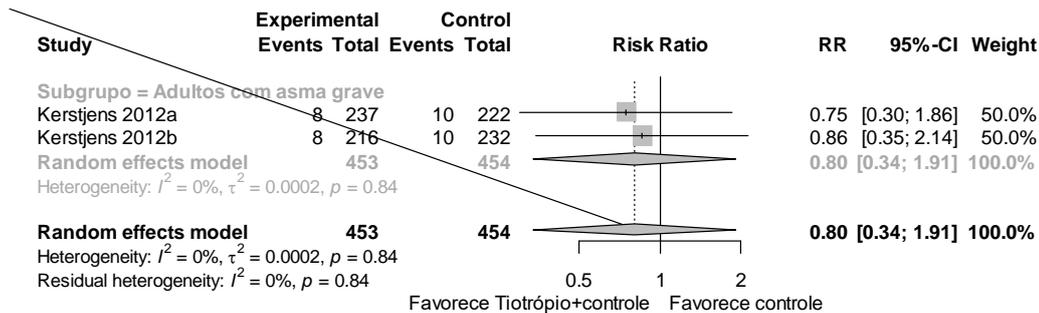


Figura E - Pacientes com ao menos uma exacerbação grave (que requer corticoide oral).

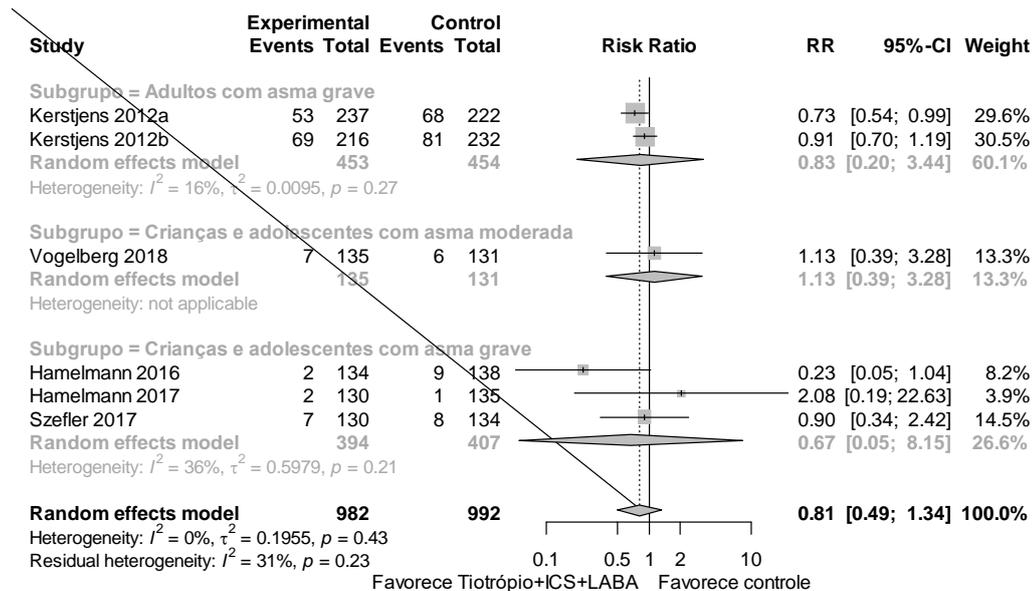


Figura F - Respondedores segundo Asthma control questionnaire em diferentes análises de subgrupo.

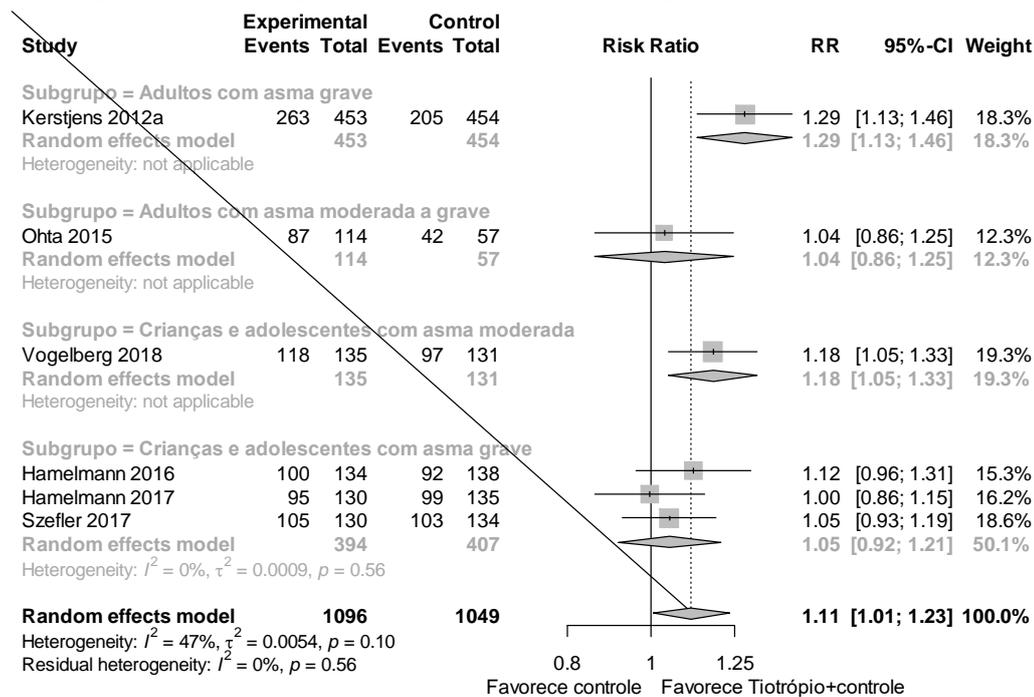


Figura G - Escore em *Asthma control questionnaire*.

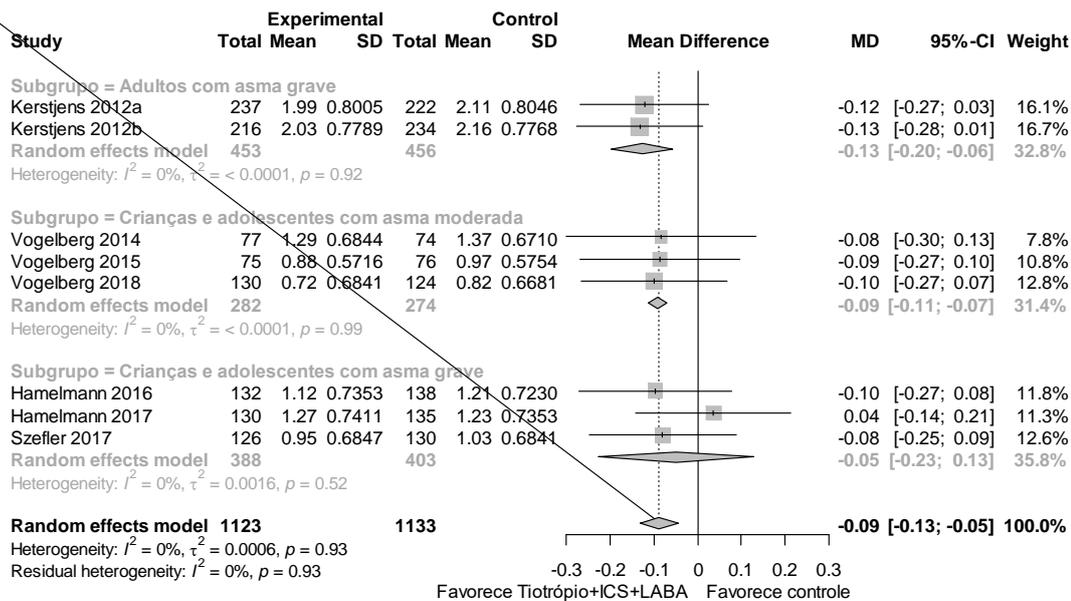


Figura H - Pacientes com ao menos um evento adverso.

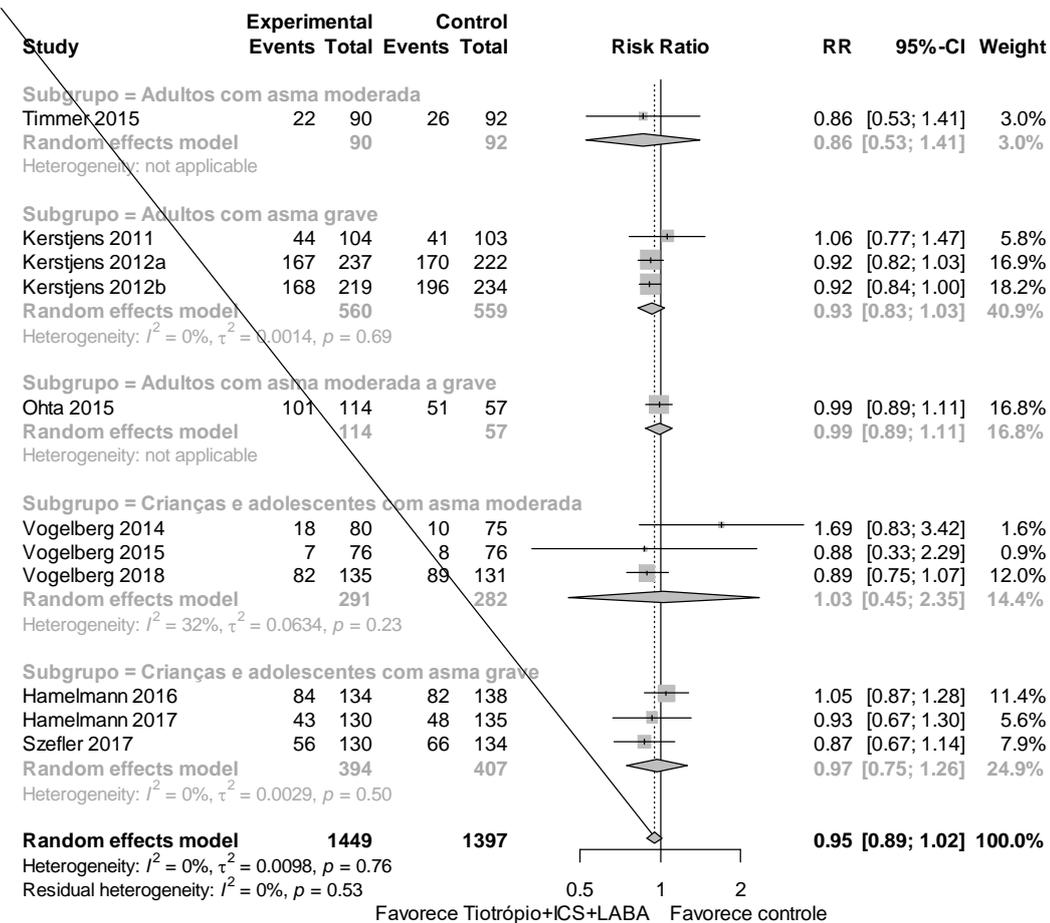
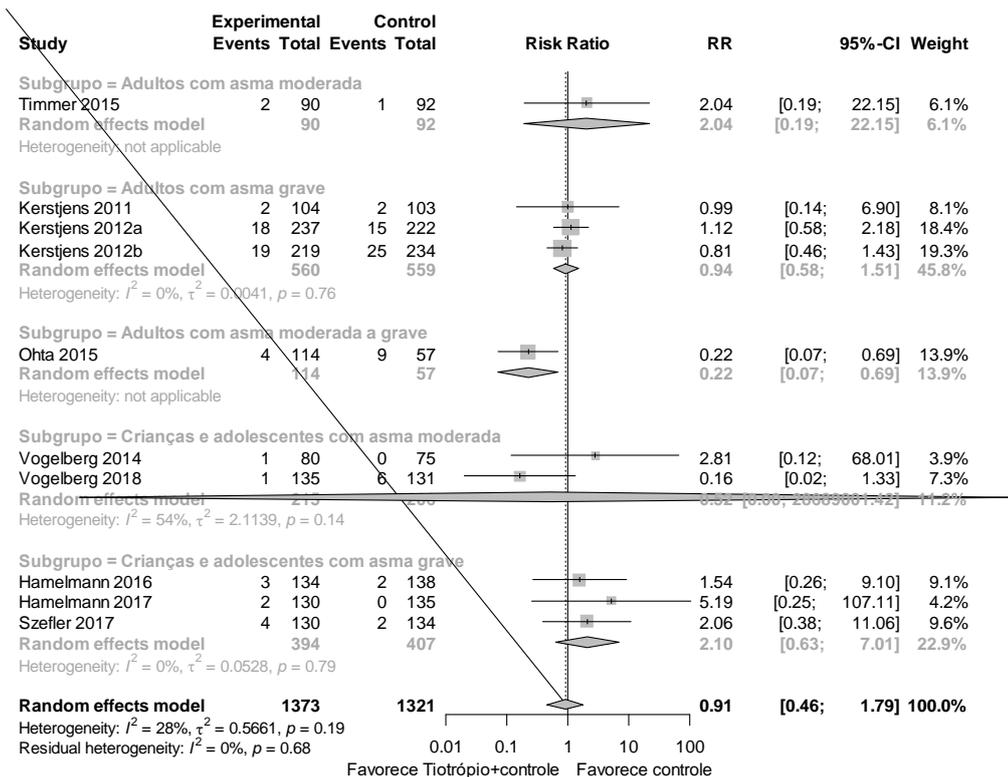


Figura I - Pacientes com ao menos um evento adverso sério.



Análises para outros desfechos não foram atualizadas, uma vez que o estudo de Vogelberg *et al.* não foi incluído. Para saber mais detalhes da revisão sistemática, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e contribuições da consulta pública para essa avaliação, consulte o Relatório de Recomendação nº 612 da Conitec.

MATERIAL SUPLEMENTAR 2
PERGUNTA PICO SOBRE BENRALIZUMABE E MEPOLIZUMABE

Questão de pesquisa: “Quais as evidências de eficácia e segurança sobre o uso dos inibidores de IL-5, benralizumabe e mepolizumabe, no tratamento da asma alérgica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral?”

Nesta pergunta, pacientes (P) Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma alérgica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral; (I) CI + LABA com ou sem corticoide oral + benralizumabe ou CI + LABA com ou sem corticoide oral + mepolizumabe; comparadores (C) CI + LABA com ou sem corticoide oral + placebo; e desfechos eram (O) exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ7, ACQ6, ACQ5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ, AQLQ), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral. Eventos adversos (segurança).

A. Estratégia de busca

Quadro D - Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase para benralizumabe.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed:	("Asthma"[Mesh] OR Asthma* OR "Bronchial Asthma") AND ("benralizumab" [Supplementary Concept] OR "benralizumab" OR Fasenra)	271
EMBASE	('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma') AND ('benralizumab'/exp OR fasenra) AND [embase]/lim	860
Cochrane Library	#1= MESH descriptor: [Asthma] explode all tree, #2= (benralizumab OR fasenra), #3= #1 AND #2	1 Cochrane review, 33 trial
LILACS	(benralizumab) AND (asthma)	1

Data das buscas: 1 de setembro de 2020

Quadro E - Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase para mepolizumabe

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed:	("Asthma"[Mesh] OR Asthma* OR "Bronchial Asthma") AND ("mepolizumab" [Supplementary Concept] OR "mepolizumab" OR "Bosatria" OR "Nuca")	564
EMBASE	('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood	2028

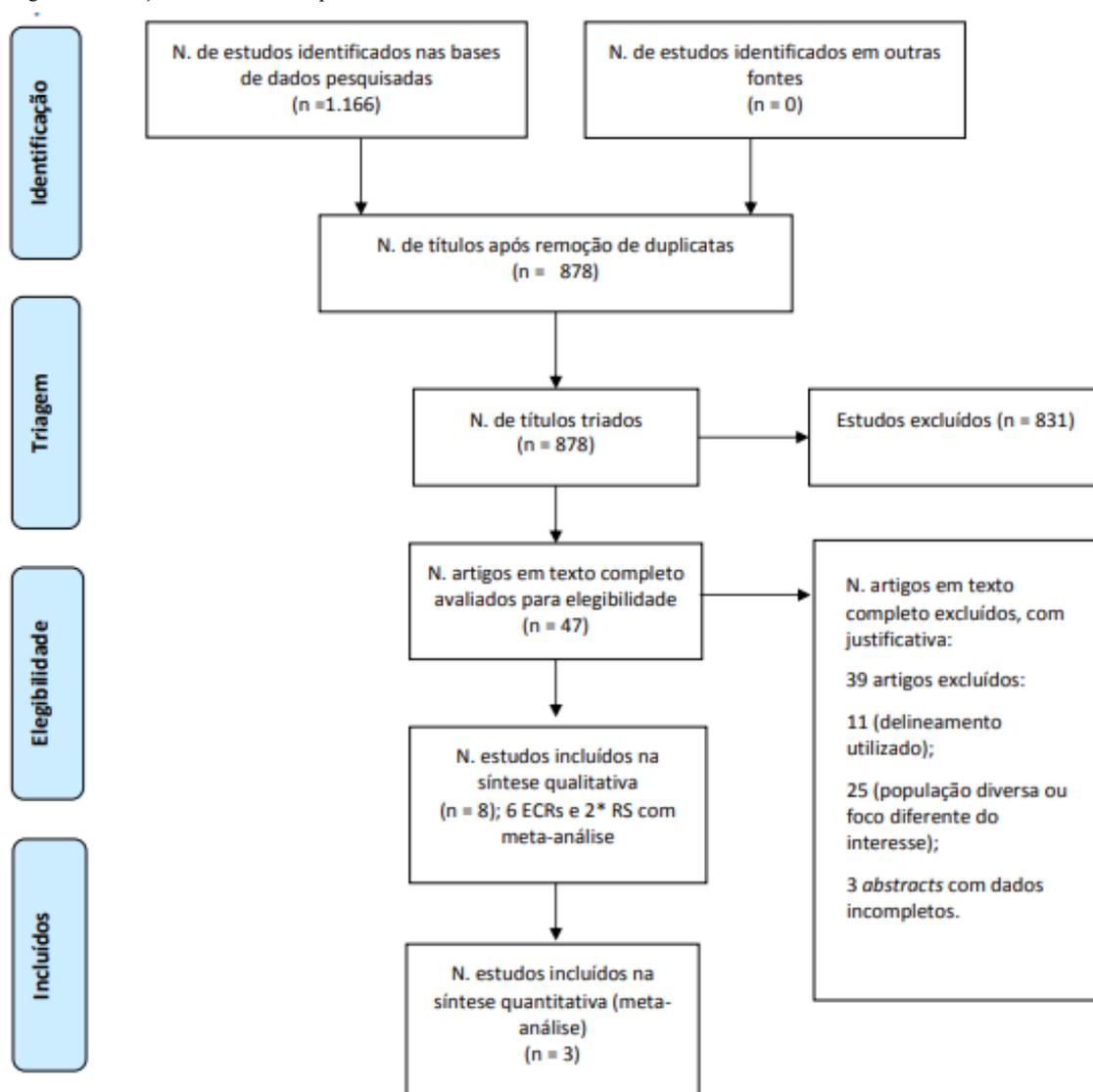
Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma') AND ('mepolizumab'/exp OR nucala) AND [embase]/lim	
Cochrane Library	#1= MESH descriptor: [Asthma] explode all tree, #2= ("mepolizumab" OR bosatria OR nucala), #3= #1 AND #2	1 Cochrane review, 483 trial
LILACS	(mepolizumab) AND (asthma)	1

Data das buscas: 1 de setembro de 2020

B. Seleção das evidências

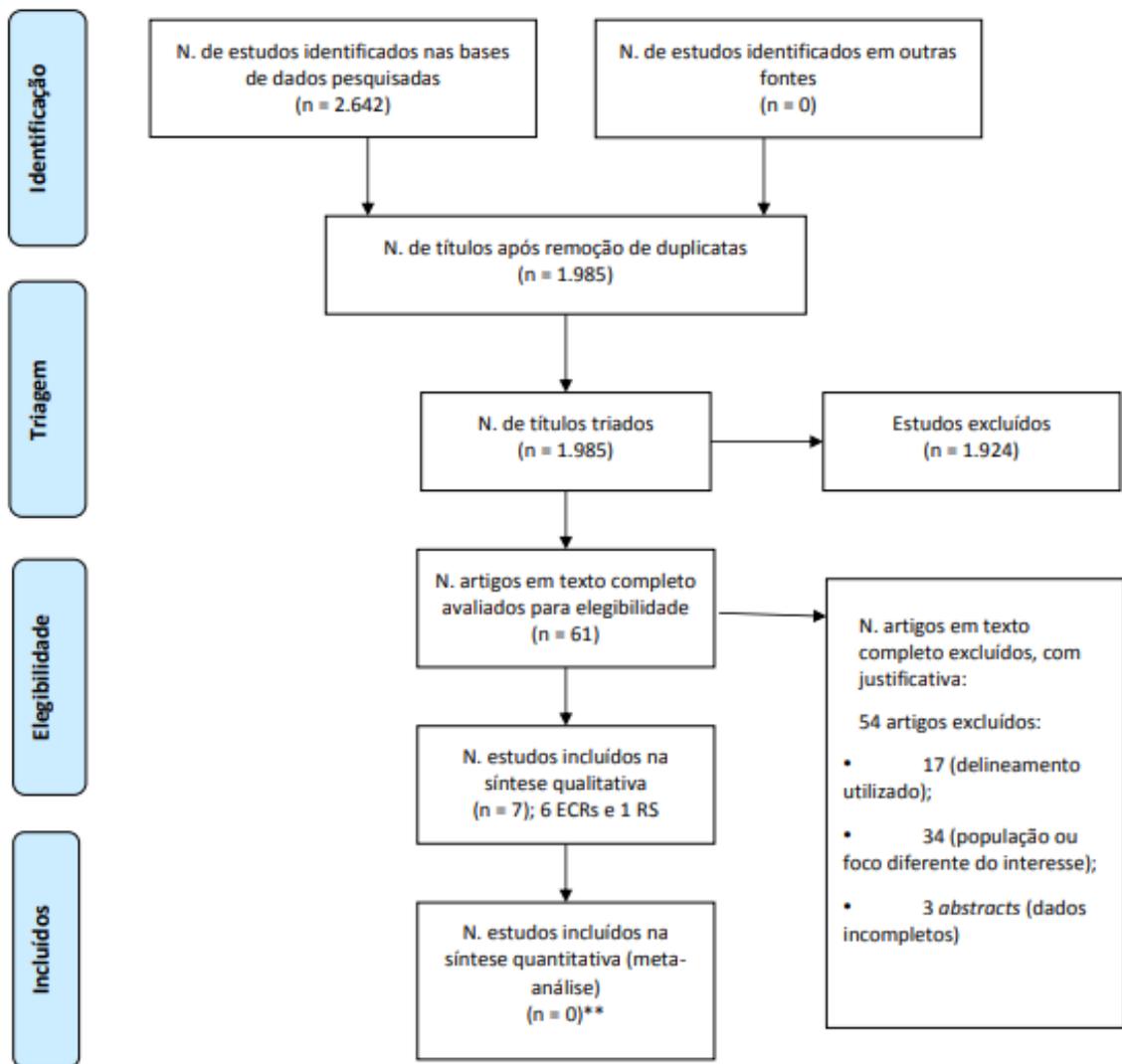
A busca das evidências resultou em 1.166 referências para o mepolizumabe. Destas, 288 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de oitocentos e setenta e oito referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 47 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Figura B - Fluxograma de seleção dos estudos - mepolizumabe



A busca das evidências resultou em 2.642 referências para o benralizumabe. Destas, 657 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de mil novecentos e oitenta e cinco referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 61 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Figura C - Fluxograma de seleção dos estudos - benralizumabe



C. Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos incluídos encontra-se nos **Quadro F e G**. Os **Quadros H e I** contêm a certeza no conjunto das evidências segundo a metodologia GRADE.

Quadro F - Características dos estudos incluídos para análise: Mepolizumabe no tratamento da Asma Eosinofílica (7 ECR e 2 RS+ meta-análise).

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma.</i> Haldar, 2009 (35).*</p>	<p>Ensaio clínico de centro único, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupo paralelo.</p> <p>- Objetivo: testar a hipótese de que os eosinófilos são importantes na patogênese das exacerbações da asma estudando o efeito do tratamento com mepolizumabe por 12 meses na frequência de exacerbações em indivíduos com asma refratária e evidência de inflamação das vias aéreas eosinofílicas, apesar</p>	<p>-Número de participantes: 61 indivíduos.</p> <p>-Critérios de inclusão: diagnóstico de asma refratária de acordo com os critérios da <i>American Thoracic Society</i>, uma porcentagem de eosinófilos no escarro de mais de 3% em pelo menos uma ocasião nos 2 anos anteriores, apesar do tratamento com altas doses de corticosteroide e pelo menos duas exacerbações que</p>	<p>Indivíduos que apresentavam asma eosinofílica refratária e história de exacerbações graves recorrentes.</p>	<p>-Intervenção: 12 infusões de 750 mg de mepolizumabe, administradas por via intravenosa em intervalos mensais entre as visitas 3 e 14</p> <p>-Controle: placebo combinado (150 mL de solução salina a 0,9%) em intervalos mensais entre as visitas 3 e 14</p> <p>-Tempo de seguimento: 50 semanas</p>	<p>- Primários: número de exacerbações graves de asma por indivíduo (períodos de deterioração no controle da asma em indivíduos tratados com prednisolona oral em altas doses por pelo menos 5 dias).</p> <p>- Secundários: -alterações nos valores de eosinófilos nas amostras de sangue e escarro, -FeNO, VEF1 (porcentagem do valor previsto) após o uso de broncodilatador, PC20, escore AQLQ, escore de sintomas, -avaliação por CT da geometria da parede das vias aéreas e avaliação broncoscópica da</p>	<p>-Número médio de exacerbações graves por sujeito foi de 2,0 no grupo mepolizumabe <i>versus</i> 3,4 no grupo placebo (risco relativo, 0,57; 95% IC, 0,32 a 0,92; p = 0,02);</p> <p>-31% dos indivíduos no grupo mepolizumabe não apresentaram exacerbações durante o período do estudo, 16% no grupo placebo (p = 0,23);</p> <p>-duração média da terapia com prednisolona por exacerbação foi semelhante nos dois grupos (10,9 dias no grupo mepolizumabe e 11,7 dias no grupo placebo, p = 0,31);</p> <p>-três internações por exacerbações no grupo mepolizumabe, em comparação com 11</p>	<p>-Pequeno tamanho amostral;</p> <p>-Resultados não devem ser extrapolados além do grupo altamente selecionado de pacientes recrutados para este estudo.</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	do tratamento com altas doses de corticosteroides.	<p>requerem tratamento de resgate com prednisolona nos últimos 12 meses;</p> <p>- requisitos estáveis de tratamento e ausência de exacerbações por mais de 6 semanas prévias ao estudo;</p> <p>- critérios de exclusão: tabagismo atual, evidência sorológica de infecção parasitária, doença grave e coexistente, possibilidade de concepção e baixa</p>			inflamação eosinofílica das vias aéreas, -segurança.	<p>internações no grupo placebo (p = 0,07);</p> <p>- número total de dias no hospital foi menor para mepolizumabe que placebo (12 dias vs. 48 dias, p < 0,001);</p> <p>-percentagem geométrica média de eosinófilos no escarro durante uma exacerbação foi menor no grupo mepolizumabe que no placebo (1,5% vs. 4,4%), com os valores diferindo por um fator de 2,9 (IC 95%, 1,4 a 6,1; p = 0,005); mepolizumabe reduziu significativamente a contagem de eosinófilos no sangue (p < 0,001);</p> <p>-melhora significativa na pontuação no AQLQ (diferença média entre os grupos, 0,35; IC 95%, 0,08 a 0,62; p = 0,02);</p>	

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		adesão ao tratamento.				<p>-Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a sintomas, VEF1 ou hiperresponsividade das vias aéreas.</p> <p>-Um paciente no grupo mepolizumabe teve dispneia após a 3ª infusão, a causa determinada pelos investigadores foi cardiopatia isquêmica. Um paciente no grupo placebo teve morte súbita, atribuída após necropsia a evento cardíaco isquêmico. Não houve outros eventos adversos graves nos dois grupos.</p>	
<i>Mepolizumab for Prednisone Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia.</i> Nair, 2009 (36).	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e em grupo paralelo.	<p>-Número de participantes: 20 pacientes</p> <p>-Critérios de inclusão: pacientes adultos com asma que</p>	Pacientes adultos com asma em tratamento com prednisona oral para controlar os sintomas e	-Intervenção: mepolizumabe (na dose de 750 mg) administrado por via intravenosa por	-Primários: proporção de pacientes com exacerbações em cada grupo de estudo e a redução média da dose de prednisona como porcentagem da máxima redução possível, de acordo	<p>-12 exacerbações da asma em 10 pacientes no grupo placebo, contra dois eventos no grupo mepolizumabe (p = 0,008);</p> <p>-tempo médio para exacerbação de 20 semanas no grupo mepolizumabe e 12</p>	-houve uma contagem mais alta de eosinófilos no escarro no início do estudo

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>- Objetivo: estudar o efeito poupador de prednisona do mepolizumab, um anticorpo monoclonal contra a interleucina-5, em um subgrupo raro de pacientes que apresentam eosinofilia no escarro e sintomas das vias aéreas, apesar do tratamento continuado com prednisona.</p>	<p>necessitavam de tratamento com prednisona oral para controlar os sintomas e ainda apresentavam eosinofilia no escarro; - mais de 3% de eosinófilos nas células de escarro, apesar de tratamento diário por pelo menos 4 semanas com prednisona (5 a 25 mg) e um corticosteroide inalado na dose alta (equivalente a 600 a 2000 µg de fluticasona).</p>	<p>presença de eosinofilia no escarro</p>	<p>um período de 30 minutos nas semanas 2, 6, 10, 14 e 18.</p> <p>-Controle: placebo idêntico (diluyente salino normal)</p> <p>-Tempo de seguimento: 26 semanas</p>	<p>com o protocolo usado na fase 2 do estudo; -resultados do <i>Juniper Asthma Control Questionnaire</i>; escala Likert de gravidade dos sintomas; curvas máximas do volume do fluxo expiratório para medir o VEF1 e diminuir a capacidade vital 15 min após a administração de 200 µg de albuterol; contagens quantitativas de eosinófilos nas células de escarro e no sangue.</p> <p>- Secundários: -redução no número de eosinófilos no escarro e no sangue na fase 1; -tempo para uma exacerbação, uma redução no número de eosinófilos</p>	<p>semanas no grupo placebo (p = 0,003); -redução da dose de prednisona com em média (± DP) de 83,8 ± 33,4% da dose máxima possível, <i>versus</i> 47,7 ± 40,5% no grupo placebo (p = 0,04); -8 de 10 pacientes no grupo placebo <i>versus</i> nenhum no grupo mepolizumabe apresentou exacerbação associada à eosinofilia no escarro (p = 0,02); -nível basal dos eosinófilos no escarro mais alto no grupo mepolizumabe (18,8%) do que no grupo placebo (4,3%, p = 0,03); -infusão única de mepolizumabe associada a uma redução no número de eosinófilos para dentro dos</p>	<p>no grupo mepolizumabe; -a dose de prednisolona foi reduzida quatro semanas após a primeira dose de mepolizumabe, no entanto não houve diferença significativa no resultado mais clinicamente significativo das doses finais de prednisona nos dois grupos de estudo; -não foi testada a reversibilidade do albuterol ou a hiper-</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					<p>no escarro e no sangue e alterações no VEF1 e na pontuação dos sintomas na fase 2;</p> <p>-redução no número de eosinófilos no escarro e no sangue e alterações no VEF1 e sintomas na fase 3.</p>	<p>limites normais no escarro (p = 0,005) e no sangue (p = 0,004);</p> <p>-mepolizumabe foi associado a uma melhora modesta no VEF1 (média, 300 mL), e uma melhora significativa nas pontuações no Questionário de Controle de Asma Juniper (p = 0,01).</p> <p>-um paciente do grupo mepolizumab apresentou progressiva falta de ar depois de receber três infusões do medicamento e foi removido do estudo. Um paciente no grupo placebo teve hipoadrenalismo durante a redução da prednisona. Não houve outros eventos adversos considerados graves.</p>	<p>responsividade das vias aéreas da metacolina em todos os pacientes no <i>baseline</i>;</p> <p>-os pacientes estudados representam apenas uma pequena proporção de pacientes com asma e eosinofilia persistente no escarro;</p> <p>-alguns pesquisadores podem não ter permanecido inconscientes das atribuições dos grupos de</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
							estudo, porque estavam cientes da contagem de células do escarro; -o estudo foi pequeno e não pode ser considerado clinicamente diretivo.
<p><i>Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double blind, placebo controlled trial.</i></p> <p>Pavord 2012 (37).*</p>	<p>Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo</p> <p>- Objetivo: estabelecer eficácia, segurança e características do paciente associadas à resposta ao mepolizumabe.</p>	<p>-Número de participantes: 621 pacientes</p> <p>-Critérios de inclusão: de 12 a 74 anos e diagnóstico clínico de asma (variabilidade no fluxo expiratório máximo diurno (PFE) superior a 20% por pelo</p>	<p>Pacientes com asma grave apresentando exacerbações recorrentes de asma associadas à inflamação eosinofílica das vias aéreas.</p>	<p>-Intervenção: 75 mg, 250 mg ou 750 mg de mepolizumabe por via intravenosa; 13 infusões em intervalos de 4 semanas.</p> <p>-Controle: placebo combinado (100</p>	<p>-Primários: taxa de exacerbações clinicamente significativas da asma;</p> <p>- Secundários: -taxa de exacerbações que exigiram admissão, visitas ao departamento de emergência, -contagem de eosinófilos no sangue e no escarro,</p>	<p>- 75 mg de mepolizumabe reduziram o número de exacerbações clinicamente significativas por paciente por ano em 48% (IC 95% 31%-61%; p <0,0001), 250 mg de mepolizumab em 39% (19%-54%; p = 0,0005)) e 750 mg em 52% (36%-64%; p < 0,0001);</p> <p>- 75 mg (taxa de risco [HR] 0,45, IC 95% 0,33-0,61; p < 0,0001), 250 mg (0,60, 0,45-</p>	<p>Os critérios de inclusão, além de uma contagem elevada de eosinófilos no escarro, incluíram outros marcadores menos diretos da inflamação das vias aéreas.</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>menos 3 dias durante duas semanas; melhora no VEF1 de mais de 12% e 200 mL após 200 µg de salbutamol inalado na visita um ou dois, ou nos 12 meses prévios; variabilidade no VEF1 superior a 20% entre duas visitas clínicas consecutivas em 12 meses; ou uma concentração provocativa de metacolina inalada necessária para reduzir o VEF1 em 20% (PC20) de 8</p>		<p>mL de NaCl a 0,9%).</p> <p>-Tempo de seguimento: 52 semanas</p>	<p>-VEF1 pré-broncodilatador e pontuações no AQLQ e ACQ,</p> <p>-segurança.</p>	<p>0,80; p = 0,0005) e 750 mg (0,46, 0,34–0,63; p < 0,0001) doses atrasaram o tempo até a primeira exacerbação em comparação com o placebo;</p> <p>- redução na contagem de eosinófilos no sangue (0,22 [IC 95% 0,18-0,27]) em indivíduos que receberam 75 mg de mepolizumabe, p < 0,0001; 0,14 [0,12–0,18] naqueles que receberam 250 mg de mepolizumabe, p < 0,0001; 0,12 [0,09–0,14] naqueles que receberam 750 mg de mepolizumabe.</p> <p>- os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia [27 indivíduos (17%) no grupo placebo, 32 (21%) no de 75 mg, 32 (21%) no de 250 mg e 32 (21%) no de 750 mg e nasofaringite em respectivamente [24 (15%), 34</p>	

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>mg/mL ou menos documentado nos 12 meses prévios.</p> <p>-história de duas ou mais exacerbações que requerem tratamento sistêmico com corticosteroide no último ano;</p> <p>evidências de inflamação eosinofílica;</p> <p>critérios da <i>American Thoracic Society</i> para o diagnóstico de asma refratária;</p> <p>pelo menos 880 µg de fluticasona equivalente por dia, com ou sem corticosteroides</p>				<p>(22%), 33 (22%), e 29 (19%)].</p> <p>Nenhuma reação anafilática grave foi relatada.</p>	

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>orais e medicamentos controladores adicionais.</p> <p>-Critérios de exclusão:</p> <p>tabagismo atual, histórico de tabagismo superior a 10 maços por ano, infecção parasitária nos 6 meses anteriores, comorbidade substancial não controlada, possibilidade de gravidez e histórico de baixa adesão ao tratamento.</p>					

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma.</i> Bel, 2014 (38).</p>	<p>Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e em grupo paralelo.</p> <p>Objetivo: comparar o efeito da terapia subcutânea adjuvante com mepolizumabe com o placebo na redução do uso de glicocorticoides orais de manutenção, mantendo o controle da asma em pacientes com asma eosinofílica grave.</p>	<p>-Número de participantes: 135 pacientes</p> <p>-Critérios de inclusão: história de pelo menos seis meses de tratamento de manutenção com glicocorticoides sistêmicos (5 a 35 mg /dia de prednisona); presença de inflamação eosinofílica determinada por um nível de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/μL durante o período de 12 meses antes da</p>	<p>Pacientes com asma eosinofílica grave (em que as doses de glicocorticoides orais foram reduzidas o máximo possível antes de iniciar o tratamento do estudo).</p>	<p>-Intervenção: mepolizumabe (na dose de 100 mg) por injeção subcutânea a cada 4 semanas.</p> <p>-Controle: placebo por injeção subcutânea a cada 4 semanas.</p> <p>-Durante a fase de redução (semanas 4 a 20), a dose oral de glicocorticoide foi reduzida de acordo com um esquema pré-especificado de 1,25 a 10 mg</p>	<p>-Primários: redução percentual na dose diária de glicocorticoide oral durante as semanas 20 a 24, em comparação com a dose determinada durante a fase de otimização;</p> <p>-Secundários: -proporções de pacientes que tiveram redução $\geq 50\%$ na dose oral de glicocorticoide, que tiveram redução na dose oral de glicocorticoide para 5,0 mg ou menos por dia e que tiveram interrupção total e a redução média percentual da dose oral de glicocorticoide; -taxas anualizadas de exacerbações da asma, alteração no VEF1 antes e após a broncodilatação, -escores ACQ-5 e SGRQ,</p>	<p>-Mais pacientes no grupo mepolizumabe do que no placebo tiveram uma redução de 90 a 100% na dose oral de glicocorticoide (23% vs. 11%) e uma redução de 70 a menos de 90% (17% vs. 8%).</p> <p>-mais pacientes no grupo placebo não tiveram redução na dose oral de glicocorticoide, apresentaram falta de controle da asma ou desistiram do estudo (56% vs. 36%).</p> <p>-Odds ratio geral para uma redução na categoria de dose oral de glicocorticoide no grupo mepolizumabe de 2,39 (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,25 a 4,56; p = 0,008).</p> <p>-incidência de eventos adversos não relacionados à asma foi 83% no grupo mepolizumabe vs. 91% no grupo placebo. Os eventos</p>	<p>-O estudo assumiu uma relação entre piora dos sintomas e aumento da inflamação das vias aéreas eosinofílicas, que pode não ser válida para todos os pacientes;</p> <p>-O estudo foi relativamente curto e utilizou uma estratégia cautelosa para a redução de glicocorticoide oral.</p> <p>-A dose de prednisolona foi reduzida quatro</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		triagem ou ≥ 150 células/ μL durante a fase de otimização; tratamento com glicocorticoides inalados em altas doses e um controlador adicional.		por dia a cada 4 semanas -Tempo de seguimento: 20 semanas	-segurança e imunogenicidade.	adversos mais frequentes foram nasofaringite e cefaléia.	semanas após a primeira dose de mepolizumabe.
<i>Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma.</i> Ortega, 2014 (39).*	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, <i>double-dummy</i> , fase 3, controlado por placebo. - Objetivo: determinar se o uso da terapia anti-interleucina-5 atenuaria a necessidade de uso frequente de	-Número de participantes: 576 pacientes -Critérios de inclusão: entre 12 e 82 anos de idade; diagnóstico clínico de asma e VEF1 <80% do valor previsto (adultos) ou <90% do previsto ou uma proporção do VEF1 para	Pacientes com exacerbações recorrentes de asma e evidência de inflamação eosinofílica apesar das altas doses de glicocorticoides inalados.	- Intervenção: mepolizumabe, dose intravenosa de 75 mg ou uma dose subcutânea de 100 mg a cada 4 semanas; -Controle: placebo a cada 4 semanas;	- Primários: frequência anualizada de exacerbações clinicamente significativas (agravamento da asma, com administração de glicocorticoides sistêmicos por pelo menos 3 dias ou visita a emergência ou hospitalização). - exacerbações registradas pelos pacientes diariamente em diário eletrônico (eDiary, PHT);	- redução relativa na taxa de exacerbação de 47% (IC 95%, 28% a 60%) no grupo intravenoso de mepolizumabe ($p < 0,001$) e 53% (IC 95%, 36% a 65%) em grupo subcutâneo de metolizumabe ($p < 0,001$), em comparação ao placebo; - mepolizumabe reduziu a taxa de exacerbações que requerem hospitalização ou emergência de 32% no grupo intravenoso	- Como 94% dos pacientes do estudo optaram por participar de um estudo de extensão de rótulo aberto, há uma escassez de dados que caracterizam o estado clínico no momento da

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>glicocorticoides em pacientes com asma grave, a maioria dos quais ainda não necessitava glicocorticoides diariamente.</p>	<p>capacidade vital forçada (CVF) inferior a 0,8 (adolescentes). -Apresentar um ou mais dos três resultados: reversibilidade do VEF1 superior a 12%, resultados positivos no desafio com metacolina ou manitol, variabilidade do VEF1 ($\geq 20\%$) entre duas consultas clínicas nos últimos 12 meses. - pelo menos duas exacerbações da asma no ano anterior tratadas</p>		<p>-Tempo de seguimento: 32 semanas</p>	<p>- Secundários: - resultados de testes espirométricos e hematológicos; - escores no Questionário de Controle de Asma com 5 itens (ACQ-5) e no Questionário Respiratório de <i>St. George</i> (SGRQ), -eventos adversos, sinais vitais, achados no ECG e imunogenicidade.</p>	<p>(p = 0,30) e 61% no grupo subcutâneo (p = 0,02); - aumento médio no VEF1 antes da broncodilatação foi 100 mL (IC 95% 13-187) maior no grupo intravenoso de mepolizumabe do que no grupo placebo (p = 0,02) e 98 mL (IC 95% 11-184) maior no grupo subcutâneo que no placebo (p = 0,03); VEF1 após broncodilatação foi 146 mL (IC 95% 50-242) maior no grupo intravenoso que no placebo (p = 0,003) e 138 mL (IC 95% 43-232) maior no grupo subcutâneo que no placebo (p = 0,004); - ACQ-5: reduções médias nos escores totais foram 0,42 (IC 95% -0.61 a -0.23) pontos a mais no grupo intravenoso de mepolizumabe e 0,44 (-0.63 a -0.25) pontos a mais no</p>	<p>interrupção do tratamento.</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>com glicocorticoides e pelo menos 880 µg de propionato de fluticasona ou o equivalente por inalação por dia e pelo menos 3 meses de tratamento com um controlador adicional;</p> <p>-contagem de eosinófilos de pelo menos 150 células/µL no sangue periférico na triagem ou 300 células/µL em algum momento do ano anterior.</p>				<p>subcutâneo que no placebo ($p < 0,001$);</p> <p>- SGRQ: redução de 6,4 pontos (-9.7 a -3.2) a mais no grupo intravenoso de mepolizumabe e 7,0 pontos (-10.2 a -3.8) a mais no subcutâneo que no grupo placebo ($p < 0,001$);</p> <p>- mepolizumabe reduziu a contagem de eosinófilos no sangue em 83% no grupo intravenoso e 86% no grupo subcutâneo,</p> <p>- a incidência de eventos adversos durante o tratamento foi semelhante nos três grupos: 84% no grupo mepolizumabe IV, 78% no grupo mepolizumabe SC e 83% no grupo placebo. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite e cefaleia.</p>	

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and asthma control in severe eosinophilic asthma</i> (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial Chupp, 2017 (40).*</p>	<p>Ensaio clínico de fase 3b, controlado por placebo, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, multicêntrico.</p> <p>Objetivo: avaliar a eficácia do mepolizumabe na asma eosinofílica grave, avaliando o estado de saúde e o controle da asma dos pacientes.</p>	<p>- Número de participantes: 551 pacientes</p> <p>- Critérios de inclusão: pacientes com asma eosinofílica grave (SEA), com uma história de ≥ 2 exacerbações no ano anterior, apesar de glicocorticoides inalados regularmente em altas doses e outro controlador.</p>	<p>Idade média de 51 anos.</p> <p>Pacientes adultos com asma eosinofílica grave (SEA), com uma história de ≥ 2 exacerbações no ano anterior, apesar de glicocorticoides inalados regularmente em altas doses e outro(s) medicamento(s) adicional(is) para controle, sem resposta</p>	<p>-Intervenção: mepolizumab 100 mg SC + tratamento padrão a cada 4 semanas.</p> <p>-Controle: placebo + tratamento padrão a cada 4 semanas.</p> <p>-Tempo de seguimento: 24 semanas.</p>	<p>Primário: alteração média no escore do questionário respiratório <i>St George's</i> (SGRQ) na 24ª semana.</p> <p>Secundários: -alteração no escore do ACQ-5, proporção daqueles com melhora no SGRQ; - alteração na VEF1 e CVF na semana 24; - taxa anual de exacerbações clinicamente significativas (que requerem glicocorticoides sistêmicos/visita a emergência/hospitalização) e exacerbações que requerem visita/hospitalização de emergência;</p> <p>-Segurança.</p>	<p>Mepolizumabe produziu melhoras no escore SGRQ (diferença: -7,7 [IC 95%: -10,5 a -4,9]; $p < 0,001$) e escores ACQ-5 (diferença: -0,40 [-0,58 a -0,22]; $p < 0,001$) na semana 24, com melhorias significativas a partir da semana 4 (diferenças na semana 4: -3,1 [-5,2 a -0,9]; $p = 0,006$ e -0,24 [-0,39 a -0,09]; $p = 0,001$).</p> <p>- Maiores melhorias nos domínios do escore SGRQ (atividade/sintomas/impactos) também foram observadas na semana 24 na semana 24 para o mepolizumabe ao valor basal no VEF1 (diferença: 120mL [IC 95%: 47 - 192]; $p = 0,001$); FEF25-75 (123mL/s [IC 95% 46 - 200]; $p = 0,002$) e CVF</p>	<p>- Tempo de seguimento de 24 semanas.</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
			'ideal' ao tratamento.			<p>(102mL [IC 95% 23 -181]; p = 0,012), com melhorias significativas a partir da semana;</p> <p>- mepolizumabe <i>versus</i> placebo reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações clinicamente significativas (razão de taxas: 0,42 (IC 95%: 0,31 - 0,56); p < 0,001) e exacerbações que requerem visita/hospitalização por urgência (0,32 [0,12 - 0,90]; p = 0,031) <i>versus</i> placebo.</p> <p>-No geral, foram relatados 208 (75%) e 193 (71%) eventos adversos (EAs) e 23 (8%) e 15 (5%) EAs graves com placebo e mepolizumabe, respectivamente.</p>	
<i>Anti-IL5 therapies for asthma</i>	-Revisão Sistemática.	-Número de estudos	Adultos e crianças com	-Intervenção: - Mepolizumabe:	- Primários: Exacerbação da asma 'cl clinicamente significativa', conforme	Em geral, o estudo dá suporte ao uso de tratamentos anti-IL-5 como um complemento ao	É possível que a revisão não tenha

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Cochrane Systematic Review. Farne 2017 (42).</i></p>	<p>-Período da busca: até Março de 2017.</p> <p>-Bases consultadas: ensaios do Cochrane Airways Trials Register, identificados de: 1. pesquisas mensais do Registro Central de Ensaios Controlados da Cochrane (CENTRAL), pelo Registro Online de Estudos da Cochrane (crso.cochrane.org); 2. pesquisas semanais do MEDLINE Ovid SP 1946 até o momento; 3. pesquisas semanais do Embase Ovid SP 1974 até hoje;</p>	<p>incluídos: Treze estudos</p> <p><i>Dos treze estudos avaliados foram incluídos</i> Castro <i>et al.</i> 2014, Park <i>et al.</i> 2016, Fitzgerald <i>et al.</i> 2016, Nair <i>et al.</i> 2017 (benralizumabe) e Haldar <i>et al.</i> 2009, Pavord <i>et al.</i> 2012, Ortega <i>et al.</i> 2014, Chupp <i>et al.</i> 2017 (mepolizumabe).</p> <p>-Número de participantes: 6.000 participantes</p>	<p>diagnóstico de asma;</p> <p>- pacientes relatados como portadores de asma eosinofílica para analisar esses indivíduos como um subgrupo.</p>	<p>por via intravenosa (nas doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg), por via subcutânea ou ambas as vias (75 mg IV ou 100 mg SC);</p> <p>-Benralizumabe administrado por via subcutânea, 20 mg ou 30 mg a cada quatro ou oito semanas;</p> <p>-Reslizumabe administrado por via intravenosa, 3,0</p>	<p>definida pelo tratamento com um curso (três dias ou mais) de corticosteroides sistêmicos (com ou sem internação)</p> <p>- Secundários:</p> <p>- Exacerbação da asma que exige internação hospitalar</p> <p>- qualidade de vida relacionada com saúde - HRQoL (por questionário validado, por ex., ACQ, AQLQ, SGRQ)</p> <p>-Medidas da função pulmonar (por ex., VEF1)</p> <p>-Eventos adversos graves</p> <p>-Eventos adversos 'clínicamente significativos': descontinuação da intervenção e à retirada do estudo</p>	<p>padrão de atendimento em pessoas com asma eosinofílica grave e pouco controle. Esses tratamentos reduzem pela metade a taxa de exacerbações da asma nessa população.</p> <p>Mepolizumabe:</p> <p>- Taxa de exacerbações que requerem corticosteroides sistêmicos reduzida em comparação com placebo (razão de taxas 0,45 (IC 95% 0,36 a 0,55));</p> <p>- Taxa de exacerbações que requereram tratamento de emergência reduzida em comparação ao placebo (razão de taxas 0,36 (IC 95% 0,20 a 0,66));</p> <p>-A frequência de eventos adversos clinicamente significativos foi semelhantes nos grupos mepolizumabe e</p>	<p>identificado estudos não publicados (literatura cinzenta).</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>4. Pesquisas mensais do PsycINFO Ovid SP;</p> <p>5. Pesquisas mensais do CINAHL EBSCO (Índice Cumulativo de Enfermagem e Literatura Aliada em Saúde);</p> <p>6. Pesquisas mensais no AMED EBSCO (Medicina Aliada e Complementar);</p> <p>7. pesquisas manuais dos procedimentos das principais conferências respiratórias.</p> <p>-Critérios de elegibilidade:</p> <p>Ensaio clínico randomizado (ECR), estudos relatados como texto</p>			<p>mg/kg a cada 4 semanas</p> <p>-Controle:</p> <p>Placebo a cada 4 ou 8 semanas conforme a intervenção;</p> <p>-Tempo de seguimento: 32 a 52 semanas</p>	<p>-Contagem de eosinófilos no sangue periférico</p>	<p>placebo: RR 0,45 (IC 95% 0,11-1,80); (I² = 0%).</p> <p>-Os eventos adversos graves tiveram uma diferença significativa, de acordo com o grupo, tendo sido menor a frequência no grupo tratado com mepolizumabe: RR 0,63 (IC 95% 0,41-0,97)</p>	

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>completo, aqueles publicados apenas como resumos e dados não publicados, comparando mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe <i>versus</i> placebo em adultos e crianças com asma.</p> <p>-Objetivo: comparar os efeitos de terapias direcionadas à sinalização de IL-5 (anti-IL-5 ou anti-IL-5R) com placebo em exacerbações, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e função pulmonar em adultos</p>						

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	e crianças com asma crônica, e especificamente naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes.						

Quadro G - Características dos estudos incluídos para análise: Benralizumabe no tratamento da Asma Eosinofílica (7 ECRs e 2 RSs com meta-análise).

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomized dose-ranging study.</i></p> <p>Castro et al., 2014 (29).*</p>	<p>Ensaio clínico de fase 2b, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose, multicêntrico.</p> <p>Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança de doses repetidas de benralizumabe subcutâneo em adultos com asma não controlada para determinar se esse produto biológico deve passar por um desenvolvimento adicional na fase 3.</p>	<p>- Número de participantes: 324 indivíduos eosinofílicos e 285 indivíduos não eosinofílicos</p> <p>- Critérios de inclusão: adultos com idade entre 18 e 75 anos que tiveram asma e foram tratados com corticosteroides inalados de dose média a alta em combinação com terapia com agonista beta de longa duração por pelo menos 1 ano;</p> <p>- história documentada de duas a seis exacerbações que precisavam de tratamento com corticosteroides</p>	<p>Adultos com asma não controlada.</p>	<p>- Intervenção: - Indivíduos eosinofílicos: 2 mg de benralizumabe, 20 mg de benralizumabe ou 100 mg de benralizumabe; - indivíduos não eosinofílicos: 100 mg de benralizumabe; - administrados como duas injeções subcutâneas a cada 4 semanas nas primeiras três doses, depois a cada 8 semanas, por 1 ano.</p> <p>- Controle: Placebo</p>	<p>- Primários: taxa anual de exacerbação da asma em indivíduos eosinofílicos (número total de exacerbações relatadas em cada grupo até a semana 52 dividido pela duração total do acompanhamento pessoa-ano em cada grupo);</p> <p>- Secundários: desfechos secundários de eficácia, em indivíduos eosinofílicos, foram a mudança do valor basal no VEF1, escore médio do ACQ-6, escore geral dos sintomas e escore</p>	<p>-Coorte eosinofílica: taxa de exacerbação anual na semana 52 foi menor no grupo de 100 mg de benralizumabe do que no placebo (0,34 vs 0,57, redução de 41%, IC de 80% 11 a 60, p = 0,096);</p> <p>-as taxas de exacerbação não diferiram significativamente entre o grupo placebo e o grupo de 2 mg (0,65 vs. 0,57, diferença -9%, IC de 80% - 59 a 26, p = 0,781) ou o grupo de 20 mg (0,37 vs. 0,57, redução de 36%, IC 80% 3 a 58, p = 0,173);</p>	<p>-A taxa anual de exacerbação para os participantes que receberam corticosteroides inalados em doses altas e altas doses no grupo placebo foi menor do que o estimado, reduzindo o poder geral do estudo;</p> <p>-Além de o estudo não ter sido alimentado para as análises de subgrupo, alguns participantes com alta contagem basal de eosinófilos no sangue foram classificados como tendo um fenótipo não-esinofílico e vice-versa;</p>

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>sistêmicos no ano passado;</p> <ul style="list-style-type: none"> - VEF1 entre 40% e 90% do previsto; - Questionário de Controle da Asma (ACQ-6) $\geq 1,5$ em pelo menos duas ocasiões durante a triagem; - reversibilidade do VEF1 pós-broncodilatador de pelo menos 12% e 200 mL, ou resposta positiva a um desafio com a metacolina <p>- Critérios de exclusão: histórico de tabagismo ou fumantes atuais.</p>		<p>- Tempo de seguimento: 52 semanas</p>	<p>médio do AQLQ na semana 52;</p> <p>-desfechos exploratórios incluíram alteração no FeNO e contagem de eosinófilos no sangue;</p> <p>- todas as análises em indivíduos não eosinofílicos foram exploratórias.</p>	<p>-resultados da análise de sensibilidade foram semelhantes aos da análise primária $p = 0,035$ para 100 mg de benralizumabe;</p> <p>Em pacientes com eosinófilos no sangue ≥ 300 células/mL, as taxas de exacerbação no grupo de 20 mg e de 100 mg foram menores que no placebo ($n = 83$; 0,30 vs. 0,68, redução de 57%, IC 80% 33 a 72, $p = 0,015$ para dose de 20 mg; 0,38 vs. 0,68, diferença 43%, IC 80% 18 a 60, $p = 0,049$ para 100 mg).</p>	<p>-nenhum ajuste foi feito para multiplicidade e perda de dados de acompanhamento dos participantes, possivelmente resultando na superestimação dos dados de VEF1 e ACQ.</p>
<i>A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5</i>	Ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego,	- Número de participantes: 110 pacientes,	Pacientes adultos, asmáticos, admitidos numa emergência	Intervenções: benralizumabe 0,3 mg/kg ou	Primário Proporção de indivíduos que teve	Para o desfecho primário, proporção de pacientes com 1 ou	-Participantes incluídos em fase aguda da asma.

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. Nowak et al., 2015 (30)</i>	controlado por placebo. Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança do medicamento benralizumabe em adultos com asma não controlada		com crise aguda de asma, de ao menos 2 horas, com resposta parcial ao uso de ao menos 2 broncodilatadores (<i>peak flow</i> <70%) e ao menos 1 episódio agudo prévio nos últimos 12 meses.	benralizumabe 1 mg/kg, a cada 4 semanas nas primeiras três doses, depois a cada 8 semanas Controle: placebo Tempo de Seguimento: 24 semanas.	um ou mais episódios de TEA até a 12ª semana de acompanhamento após o episódio agudo ‘inicial’ na entrada do estudo. Secundários -Proporção de indivíduos com exacerbações entre as semanas 4 e 24. -Total de episódios de agudização até a 12ª semana de seguimento. -Contagem de eosinófilos; Sintomas (ACQ), função pulmonar (FEV1) qualidade de vida associada à saúde (AQLQ) uso de recursos do sistema de saúde;	mais agudização em até 12 semanas após o episódio agudo inicial foi similar nos dois grupos : placebo 14/36 (38,9%) vs. benralizumabe 24/72 (33,3%), p = 0,67. O número total de exacerbações até a 12ª semana foi de 31 episódios em 36 pacientes no placebo vs. 31 episódios em 72 pacientes, no grupo benralizumabe (p = 0,01), com uma redução de 49% nos episódios de agudização. Não houve diferença nos sintomas respiratórios avaliados	-Não houve uma avaliação da gravidade da asma dos pacientes incluídos (participantes incluídos portadores de diferentes níveis de gravidade de asma). -Apenas cerca de 60% utilizava esta combinação. -Tempo de seguimento relativamente curto.

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					-Segurança.	pelo ACQ, qualidade de vida aferida pelo AQLQ ou a ocorrência de eventos adversos em geral ou graves, entre os grupos.	
<i>Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Bleeker et al., 2016. (31)</i>	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, controlado por placebo, multicêntrico (374 centros de pesquisa clínica em 17 países). - Objetivo: avaliar a segurança e a eficácia do benralizumabe para pacientes com asma grave não controlada com eosinofilia.	- Número de participantes: 1205 participantes - Critérios de inclusão: Idade entre 12 e 75 anos, peso mínimo 40 kg, diagnóstico de asma, tratamento com ICS de dose média ou alta mais LABA por pelo menos 1 ano; ter tido ao menos duas exacerbações da asma que necessitam de tratamento sistêmico com corticosteroide ou um aumento	Pacientes (12-75 anos) com diagnóstico médico de asma por pelo menos 1 ano e pelo menos duas exacerbações enquanto usavam corticosteroides inalatórios de alta dosagem e β2-agonistas de ação prolongada (ICS mais LABA) no último ano.	- Randomização (1: 1: 1): - Intervenção: benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas (Q4W) ou a cada 8 semanas (Q8W; primeiras três doses a cada 4 semanas) como complemento ao tratamento padrão. - Controle: placebo Q4W como	- Primários: taxa anual de taxa de exacerbação da asma, calculada como o número total de exacerbações x 365,25/duração total do acompanhamento no grupo de tratamento (dias). – exacerbação: agravamento da asma que levou a uso ou aumento temporário de corticosteroides orais por no mínimo 3 dias ou dose única de corticosteroide injetável; visita a	- Para o desfecho primário, ambos os esquemas de dosagem de benralizumabe diminuíram significativamente a taxa anual de exacerbação da asma em comparação com o placebo na semana 48; - Para a coorte Q4W, a razão de taxas <i>versus</i> placebo foi de 0,55 (IC 95% 0,42–0,71; p <0,0001) e para a coorte Q8W foi 0,49 (IC95% 0,37–0,64; p<0,0001).	- Pacientes com <300 eosinófilos/μL tiveram um efeito de tratamento substancial, porém menor; o tamanho dessa coorte foi limitado; - A segurança a longo prazo com o tratamento com benralizumabe não pode ser verificada em um estudo de 1 ano; -Devido ao pequeno tamanho da amostra, as

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>temporário em suas dosagens habituais de corticosteroides orais no último ano;</p> <p>Volume Expiratório Forçado em 1 segundo VEF1 < 80% do previsto (< 90% para 12 a 17 anos) na triagem;</p> <p>reversibilidade pós-broncodilatador de 12% e 200 mL no VEF1 no último ano.</p>		<p>complemento ao tratamento padrão.</p> <p>- Os pacientes foram estratificados (2: 1) de acordo com a contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 células/μL e <300 células/μL.</p> <p>- Tempo de seguimento: 48 semanas</p>	<p>atendimento de urgência ou emergência internação hospitalar.</p> <p>- Secundários: VEF1 e pontuação total dos sintomas da asma (sintomas diurnos e noturnos com pontuação de 0 a 6 no geral) na semana 48; hora da primeira exacerbação da asma, taxa anual de exacerbações da asma; VEF1 pós-broncodilatador; escore ACQ-6, 24 e AQLQ (S) +12 pontos. Segurança.</p>	<p>- Ambos os esquemas posológicos melhoraram VEF1 nos pacientes na semana 48 versus placebo (alteração média dos mínimos quadrados em relação aos valores basais: grupo Q4W 0,106L, IC 95% 0,016–0,196; grupo Q8W 0,159L, IC 95% 0,068–0,249).</p> <p>- Sintomas da asma foram melhorados pelo esquemas Q8W (diferença média dos mínimos quadrados – 0,25, IC 95% –0,45 a –0,06), mas não o esquema Q4W (–0,08, IC 95% - 0,27 a 0,12).</p> <p>-A percentagem dos eventos adversos durante o período de</p>	<p>diferenças observadas nas análises de subgrupos precisam ser confirmadas em uma população maior de pacientes.</p>

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						tratamento foi semelhantes em pacientes que receberam benralizumab n = 574 de 797 (72%) ou placebo n = 311 de 407 (76%).	
<i>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. Fitzgerald et al., 2016 (32).*</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, controlado por placebo, fase 3 (CALIMA), multicêntrico (303 locais em 11 países). - Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança do benralizumabe como terapia complementar em pacientes com asma grave não controlada	- Número de participantes: 1306 pacientes - Critérios de inclusão: Pacientes de ambos os sexos Entre 12 e 75 anos, com peso corporal de 40 kg ou mais e histórico de diagnóstico médico de asma que requerem tratamento com dosagem média a alta de corticosteroides	Pacientes com idade entre 12 e 75 anos com asma grave não controlada por doses médias a altas de corticosteroides inalados, além de β agonistas de ação prolongada (ICs mais LABA) e história de duas ou mais exacerbações no ano anterior.	- Randomização 1:1:1 - Intervenção: - Q4W: benralizumabe 30 mg uma vez a cada 4 semanas; - Q8W: benralizumabe 30 mg uma vez a cada 4 semanas durante as primeiras três doses, seguido de uma vez a cada 8 semanas pelo	- Primários: taxa anual de exacerbações da asma (número total de exacerbações x 365,25/duração total do acompanhamento no grupo de tratamento), em pacientes que receberam corticosteroides inalados em altas doses mais LABA com eosinófilos sanguíneos basais de ≥ 300 células/ μ L versus placebo;	- Reduções significativas na taxa anual de exacerbações da asma, em comparação com o placebo, de aproximadamente 36% no esquema de Q4W (HR 0,64 [IC 95% 0,49–0,85], p = 0,0018) e 28% para Q8W (0,72 [0,54–0,95], p = 0,0188); - aumentos no VEF1 pré-broncodilatador, em comparação com	- Estudo não foi projetado para comparar os resultados de pacientes com eosinófilos sanguíneos basais ≥ 300 células/mL com pacientes com menor contagem de eosinófilos no sangue. - O estudo não foi desenvolvido para detectar diferenças entre os dois esquemas de

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	e contagem elevada de eosinófilos no sangue.	<p>inalados (> 250 µg ou ≥500 µg mais LABA, nos últimos 12 meses ou mais;</p> <p>- Duas ou mais exacerbações da asma nos 12 meses que exigiam o uso de corticosteroide sistêmico ou aumento temporário da dose de manutenção usual;</p> <p>- Tratamento com corticosteroides inalados (≥500 µg) mais LABA por 3 meses ou mais, com ou sem corticosteroides orais e controladores adicionais de asma;</p> <p>- VEF1 inferior a 80% do previsto (<90% do previsto</p>		<p>restante do período de tratamento</p> <p>- Controle: Placebo</p> <p>- Tempo de seguimento: 56 semanas</p>	<p>- Secundários:</p> <p>- VEF1 pré-broncodilatador e escore total de sintomas de asma;</p> <p>- tempo para a exacerbação da primeira asma;</p> <p>- taxa anual de exacerbações da asma associado a uma visita ao departamento de emergência, atendimento de urgência ou admissão no hospital;</p> <p>- VEF1 pós-broncodilatador;</p> <p>- Pontuação no ACQ-6;</p> <p>- pontuação AQLQ (S) +12.</p> <p>-segurança</p>	<p>Placebo, diferença média de LS <i>versus</i> placebo no Q4W: 0,125 (IC 95% 0,037–0,213; p = 0,0054) e no Q8W: 0,116 (0,028–0,204; p = 0,0102);</p> <p>- Melhora no escore total de sintomas de asma somente no Q8W (HR –0,23 IC 95% –0,43 a –0,04), p = 0,0186)</p> <p>- os dois esquemas de dosagem de benralizumabe aumentaram o tempo até a exacerbação da primeira asma em comparação com o placebo (Q4W HR 0,61 [IC 95% 0,46–0,80], p = 0,0004;</p>	<p>dosagem de benralizumabe;</p> <p>- Devido ao pequeno tamanho da amostra, não foi possível avaliar se o benralizumabe resultou em eficácia para diferentes subgrupos de pacientes de interesse (por exemplo, negros ou afro-americanos, adolescentes e atópicos).</p>

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>de 12 a 17 anos) na triagem;</p> <p>- Escore do Questionário de Controle da Asma-624 (ACQ-6) $\geq 1,5$;</p> <p>- Reversibilidade pós-broncodilatador no VEF1 de 12% ou mais e 200 mL ou mais no VEF1 nos últimos 12 meses.</p>				<p>Q8W HR 0,73 [0,55–0,95], p = 0,0182</p> <p>- A taxa anual de exacerbações da asma que exigia uma visita ao departamento de emergência ou admissão no hospital não diferiu entre os grupos de tratamento e placebo (Q4W HR 0,61; IC 95% [0,46–0,80], p = 0,0004; Q8W HR 0,73 [0,55–0,95], p = 0,0182.</p> <p>-Os eventos adversos foram considerados leves em n = 317 (24%) pacientes, moderados em n = 551 (42%) pacientes e graves em n = 116 (9%) pacientes</p>	

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. Park et al., 2016 (33).*</i>	<p>Ensaio clínico de fase 2a, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose e multicêntrico.</p> <p>- Objetivo: avaliar o efeito do benralizumabe em adultos com asma eosinofílica descontrolada com 2 a 6 incidências de exacerbações no último ano, usando uma dose média/alta de corticosteroides inalados e $\beta 2$ - agonistas de ação prolongada.</p>	<p>- Número de participantes: 106 pacientes</p> <p>- Critérios de inclusão: Adultos com idades entre 20 e 75 anos com asma tratados com terapia combinada CI+LABA de dose média a alta por pelo menos 1 ano; história documentada de 2 a 6 exacerbações que exigiam corticosteroides sistêmicos (> 15 mg/dia de prednisona ou semelhante, por ao menos 3 dias consecutivos) no último ano; VEF 1 de $\geq 40\%$, mas <90% do previsto, e um</p>	Adultos com asma eosinofílica descontrolada com 2 a 6 incidências de exacerbações no último ano usando uma dose média/alta de corticosteroides inalados e $\beta 2$ - agonistas de ação prolongada.	<p>- Intervenção: 2, 20 ou 100 mg de benralizumabe administrado por injeção subcutânea a cada 4 semanas nas três primeiras doses e depois a cada 8 semanas, de maneira cega;</p> <p>- Controle: placebo;</p> <p>- Tempo de seguimento: 52 semanas</p>	<p>- Primários: taxa anual de exacerbação, definida como o número de exacerbações da asma da semana 0 (dia 1) a semana 52.</p> <p>- Secundários: contagem de eosinófilos no sangue. Segurança.</p>	<p>- Taxa anual de exacerbação foi reduzida em 33, 45 e 36% em relação ao grupo placebo quando tratados com 2, 20 ou 100 mg de benralizumabe, respectivamente;</p> <p>- subgrupo com contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/μl: exacerbação foi reduzida em 61, 61 e 40% em relação ao grupo placebo quando tratado com 2 g, 20 ou 100 mg de benralizumabe, respectivamente;</p> <p>- tempo mediano para a exacerbação da primeira asma foi de 152 dias [IC 95% 34</p>	<p>- O tamanho amostral por grupo de tratamento foi muito pequeno (em torno de 25 pacientes), este desenho compromete de forma importante a avaliação dos resultados;</p> <p>- O estudo foi meramente descritivo e nenhum teste estatístico formal foi realizado para avaliar se havia diferença significativa entre o placebo e os grupos com benralizumabe.</p>

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p><i>Asthma Control Questionnaire</i> (ACQ-6) $\geq 1,5$ em pelo menos duas ocasiões durante triagem; reversibilidade do VEF 1 pós-broncodilatador $\geq 12\%$ e ≥ 200 mL, ou uma resposta positiva ao desafio com metacolina (PC 20 ≤ 8 mg/mL);</p> <p>- Critérios de exclusão: indivíduos com histórico de tabagismo ≥ 10 anos-maço ou fumantes atuais.</p>				<p>para n.a. (não aplicável)] no grupo placebo, 204 dias (IC 95% 106-358) no grupo 2 mg, 281 dias (IC 95% 103,0 a n.a.) no grupo 20 mg e n.a. (IC 95% 184,0 a n.a.) no grupo de 100 mg;</p> <p>- A variação percentual média do VEF 1 previsto na semana 52 foi de 12,0% no grupo placebo, 9,9% com 2 mg de benralizumabe, 6,7% com 20 mg de benralizumabe e 25,6% com 100 mg de benralizumabe;</p> <p>- score médio do ACQ-6 diminuiu mais rapidamente nos grupos benralizumabe que grupo placebo;</p>	

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>- contagem média de eosinófilos no sangue periférico diminuiu de 563,6 a 823,8 células/μl para 1,6 a 7,1 células/μl na semana 1, e a 0,4 células/μl em cada grupo na semana 4;</p> <p>-houve relatos de eventos adversos em mais de 90% dos pacientes avaliados.</p>	
<p><i>Oral Glucocorticoid Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. Nair et al., 2017 (34).*</i></p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, controlado por placebo</p>	<p>- Número de participantes: 220 pacientes</p> <p>- Critérios de inclusão: adultos, contagem de eosinófilos no sangue ≥ 150 células mm^3 e asma tratada com glicocorticoide inalado de dose</p>	<p>Pacientes adultos com asma grave com eosinofilia persistente no sangue, apesar de tratamento com glicocorticoide inalatório em altas doses, LABAs e glicocorticoide orais.</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>- benralizumabe SC (30 mg) a cada 4 semanas;</p> <p>- benralizumabe SC 30 mg a cada 8 semanas (foi administrada a cada 4 semanas nas três primeiras doses;</p>	<p>- Primários:</p> <p>redução percentual da dose oral de glicocorticoide do <i>baseline</i> até o final da fase de manutenção (semana 28) enquanto o controle da asma foi mantido.</p> <p>- Secundários:</p> <p>- percentagem de pacientes que tiveram</p>	<p>- <i>Odds ratio</i> da redução na dose oral de glicocorticoide foi 4,09 vezes (IC 95%, 2,22 a 7,57) com benralizumabe a cada 4 semanas ($p < 0,001$) e 4,12 vezes (IC 95% 2,22 a 7,63) a cada 8 semanas ($p < 0,001$) relativo ao placebo;</p>	<p>- benralizumabe ou placebo foram administrados apenas por 28 semanas, e estudos de longo prazo envolvendo pacientes com asma dependente de glicocorticoide oral seriam necessários;</p>

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>média a alta e terapia com LABA por pelo menos 12 meses antes da inscrição e tratados com glicocorticoide inalado em altas doses e terapia com LABA por pelo menos 6 meses antes da inscrição;</p> <p>- pacientes estavam recebendo terapia oral de glicocorticoide por pelo menos 6 meses consecutivos diretamente antes da inscrição (equivalente a uma dose de prednisolona ou prednisona de 7,5 a 40,0 mg por dia).</p>		<p>- Controle: placebo administrado a cada 4 semanas.</p> <p>- Tempo de seguimento: 28 semanas</p>	<p>uma redução na dose média diária de glicocorticoide oral de 25% ou mais, de 50% ou mais ou de 100% (descontinuação);</p> <p>- percentagem de pacientes com uma dose oral final média de glicocorticoide de 5,0 mg ou menos por dia, enquanto o controle da asma era mantido.</p> <p>-segurança.</p>	<p>- <i>Odds ratio</i> da interrupção da terapia oral com glicocorticoide foi 5,23 vezes (IC 95%, 1,92 a 14,21) com benralizumabe 4 semanas ($p < 0,001$) e 4,19 vezes (IC 95%, 1,58 a 11,12) a cada 8 semanas ($p = 0,002$);</p> <p>- benralizumabe a cada 4 semanas: taxa anual de exacerbação da asma 55% menor que placebo (taxa marginal 0,83 vs. 1,83; razão de taxas 0,45; IC 95% 0,27 a 0,76; $p = 0,003$) e a cada 8 semanas em uma taxa anual de exacerbação 70% menor que o placebo (taxa marginal, 0,54 vs.</p>	

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>1,83; razão de taxas, 0,30; IC 95%, 0,17 a 0,53; $p < 0,001$);</p> <p>- taxa de exacerbações anuais associadas a visita a emergência ou hospitalização 93% menor que o placebo (razão de taxas 0,07; IC 95%, 0,01 a 0,63; $p = 0,02$);</p> <p>- benralizumabe a cada 8 semanas: diminuição no escore ACQ-6 de 0,55 pontos (IC 95%, 0,23 a 0,86) maior que a redução com placebo ($p = 0,001$) e aumento no escore AQLQ (S) +12 de 0,45 ponto (IC 95%, 0,14 a 0,76) maior que placebo ($p = 0,004$);</p>	

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						- não houve efeito significativo no VEF1 -os eventos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite em 17% dos pacientes, piora da asma em 13% e bronquite em 10%.	
<i>Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Tian et al., 2017 (41)</i>	-Revisão sistemática com meta-análise. -Período de busca: até 31 de maio de 2017. -- Critérios de elegibilidade: Apenas ECR controlados por placebo, pacientes com critérios diagnósticos de AE. Estudos de fases 1 a 3. -Bases de dados: PubMed, Embase, e	-Número de artigos incluídos: 7 artigos englobando dados de 9 estudos. -Número de participantes: 2321 pacientes (Incluiu dentre estes os dados dos aqui descritos Castro 2014; Park 2016; Fitzgerald 2016; Bleeker 2016 e Nair 2017)	Pacientes adultos com asma eosinofílica.	- Intervenção: Benralizumabe administrado por via subcutânea, em doses entre 20 – 100 mg a cada quatro ou oito semanas (a maioria entre 20-30 mg); - Controle: Placebo - Tempo de seguimento: de	-Primários: taxa anual de exacerbação da asma (TEA) (pacientes com > 300 eosinófilos/ μ L sangue); - Secundários: -VEF1 medido por espirometria; - escore no Questionário 6 de Controle da Asma (ACQ-6) questionário padronizado de Asma de Qualidade de Vida	A TEA reduziu-se nos dois grupos de doses avaliados na maioria dos estudos: no grupo 30 mg Q4W a redução foi -36%, (p = 0,015); no grupo 30 mg Q8W fo -40%, (p = 0,0048) Nos pacientes sem eosinofilia (<300 eosinófilos/ μ L) os achados diferiram: 30 mg Q4W houve redução -30%, (p = 0,047), enquanto que	-A revisão sistemática incluiu apenas 7 ensaios clínicos. -Não foi possível fazer análises de subgrupo. -A dose, o esquema de utilização e a duração do uso do benralizumabe diferiu entre os estudos. -Havia alguma heterogeneidade

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>Cochrane. Controlled Trials Register databases</p> <p>-Objetivo: avaliar o efeito do uso do benralizumabe em pacientes com asma eosinofílica, comparado ao uso de placebo em: exacerbação, VEF1, sintomas aferidos por ACQ, qualidade de vida medida por AQLQ e segurança.</p>			<p>12 semanas a 1 ano.</p>	<p>para 12 anos ou mais (AQLQ [S] +12); Segurança.</p>	<p>no grupo Q8W a redução de -17%, não foi significativa (p = 0,269).</p> <p>- As conclusões sobre o FEV não foram consistentes. Pacientes que receberam benralizumabe exibiram uma tendência à melhora da VEF1 em comparação ao placebo nos estudos de Castro <i>et al.</i>, Park <i>et al.</i>, FitzGerald <i>et al.</i>, E Bleecker <i>et al.</i>. Já Ferguson, Gary <i>et al.</i> relataram a melhora no VEF1.</p> <p>-Não houve diferença significativa entre benralizumabe e placebo, em relação</p>	<p>entre os estudos incluídos.</p>

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						aos eventos adversos graves.	
<i>Anti-IL5 therapies for asthma Cochrane.</i> Farne et al. 2017 (42).	<p>- Revisão Sistemática com meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até Março de 2017.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Trials Register, MEDLINE Ovid SP, Embase Ovid SP, PsycINFO Ovid SP, CINAHL EBSCO (Índice Cumulativo de Enfermagem e Literatura Aliada em Saúde), AMED EBSCO (Medicina Aliada e Complementar)</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR, estudos relatados como texto</p>	<p>-Número de estudos incluídos: 13</p> <p><i>Dos treze estudos avaliados foram incluídos</i> Castro et al. 2014, Park et al. 2016, Fitzgerald et al. 2016, Nair et al. 2017 (benralizumabe) e Haldar et al. 2009, Pavord et al. 2012, Ortega et al. 2014, Chupp et al. 2017 (mepolizumabe).</p> <p>-Número de participantes: 6.000 participantes</p>	Adultos e crianças com diagnóstico de asma; - pacientes relatados como portadores de asma eosinofílica para analisar esses indivíduos como um subgrupo.	<p>- Intervenção:</p> <p>Mepolizumabe: por via intravenosa (nas doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg), por via subcutânea ou ambas as vias (75 mg IV ou 100 mg SC);</p> <p>- Benralizumabe administrado por via subcutânea, 20 mg ou 30 mg a cada quatro ou oito semanas;</p> <p>- Reslizumabe administrado por via intravenosa,</p>	<p>- Primários:</p> <p>Exacerbação da asma 'clínicamente significativa', conforme definida pelo tratamento com um curso (três dias ou mais) de corticosteroides sistêmicos (com ou sem internação)</p> <p>- Secundários:</p> <p>1.Exacerbação da asma que exige internação hospitalar 2.qualidade de vida relacionada com saúde</p> <p>- HRQoL (por questionário validado, por ex., ACQ, AQLQ, SGRQ)</p>	<p>Em geral, o estudo dá suporte ao uso de tratamentos anti-IL-5 como um complemento ao padrão de atendimento em pessoas com asma eosinofílica grave e pouco controle. Esses tratamentos reduzem pela metade a taxa de exacerbações da asma nessa população.</p> <p>Benralizumabe: - Taxa de exacerbações clinicamente significativas menor em relação ao placebo, em pacientes com asma eosinofílica</p>	É possível que o estudo não tenha identificado estudos não publicados que possam ter fornecido resultados positivos ou negativos, o que, por sua vez, poderia ter alterado os benefícios do tratamento.

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>completo, aqueles publicados apenas como resumos e dados não publicados, comparando mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe <i>versus</i> placebo em adultos e crianças com asma.</p> <p>- Objetivo: comparar os efeitos de terapias direcionadas à sinalização de IL-5 (anti-IL-5 ou anti-IL-5R) com placebo em exacerbações, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e função pulmonar em adultos</p>			<p>3,0 mg/kg a cada 4 semanas</p> <p>- Controle: Placebo a cada 4 ou 8 semanas conforme a intervenção;</p> <p>- Tempo de seguimento: 32 a 52 semanas</p>	<p>3. Medidas da função pulmonar (por ex., VEF1)</p> <p>4. Eventos adversos graves</p> <p>5. Eventos adversos 'clínicamente significativos': descontinuação da intervenção e à retirada do estudo</p> <p>6. Contagem de eosinófilos no sangue periférico</p>	<p>(Razão de taxas 0,59 (IC 95% 0,51 a 0,68).</p> <p>- Taxa de exacerbações que requerem tratamento de emergência reduzida em comparação ao placebo (Razão de taxas de 0,52 (IC 95% 0,31 a 0,87)</p>	

Artigo/1º autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	e crianças com asma crônica, e especificamente naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes.						

Legenda: Q4W- a cada 4 semanas, Q8W- a cada 8 semanas, HR-Hazard ratio, RR- Relative risk, ACT-Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ5- Asthma Control Questionnaire, GINA Global Initiative for Asthma, FeNO-Fração Exalada de Óxido Nítrico, JACQ (Juniper Asthma Control Questionnaire), PC20- Concentração de metacolina provocadora de queda de 20% do VEF1, SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ- Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older, VEF1- volume expiratório final no 1o segundo, QVRS- qualidade de vida relacionada à saúde.

Quadro H - Benralizumabe – GRADE - Qualidade da evidência avaliada por desfecho.

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Benralizumabe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Benralizumabe

Exacerbações

2456 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	202/588 (34.4%)	261/1167 (22.4%)	HR 0.62 (0.55 a 0.70)	344 por 1.000	131 menos por 1.000 (de 155 menos para 103 menos)
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--------------------	------------------	---------------------------------	---------------	---

Controle dos sintomas

2359* (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Escala ACQ: a DM entre os grupos foi de -0,20, IC 95% -0,29 a -0,11, sugerindo redução nos sintomas nos que usaram benralizumabe. Mas se considera para esta escala alteração relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos.				
-------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	---	--	--	--	--

Qualidade de vida (avaliado com: escalas definidas pergunta PICO)

1541* (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Escala AQLQ: a DM foi 0,23; IC 95% 0,11 a 0,35. Uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo o uso do benralizumabe. Porém, considera-se nesta escala uma alteração relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos.				
-------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--	--	--	--	--

Hospitalizações

1755 (3 ECRs)	não grave	grave&	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	66/590 (11.2%)	79/1167 (6.8%)	HR 0.605 (0.443 a 0.826)	112 por 1.000	44 menos por 1.000 (de 62 menos para 19 menos)
------------------	-----------	--------	-----------	-----------	--------	------------------	-------------------	----------------	------------------------------------	---------------	--

Função Pulmonar (avaliado com: VEF1 pré BD, uso SC)*

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Benralizumabe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Benralizumabe
1757 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Melhora no VEF1 médio (pré BD) de 0,10L no grupo que usou Benralizumabe (IC 95% 0,05 a 0,14L). Existe uma questão relacionada à significância clínica deste achado. Efeito modesto.				

Redução de corticoide sistêmico (cálculos referem-se a redução > ou = 50% dose basal)

222 (1 ECR)	não grave	grave@	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	28/77 (36.4%)	96/145 (66.2%)	HR 1.821 (1.343 a 2.501)	364 por 1.000	299 mais por 1.000 (de 125 mais para 546 mais)
-------------	-----------	--------	-----------	-----------	--------	------------------	---------------	----------------	------------------------------------	---------------	--

Efeitos adversos - segurança

2466 (5 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	621/837 (74.2%)	1212/1629 (74.4%)	HR (0.924 a 1.053). valor p = NS	0.986
---------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	-----------------	-------------------	---	--------------

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; BD: broncodilatador; DM: Diferença média; NS: não significativo; SC: subcutâneo; VEF₁: Volume expiratório Forçado. *Farne *et al.*.

#- a exacerbação teve uma variabilidade de caracterização de estudo para estudo, mas aqui, para análise apenas foram usados 3 ensaios com definições similares deste e metodologicamente consistentes.

&-em alguns estudos as hospitalizações foram registradas como 'exacerbação associada a hospitalização', outros usaram 'exacerbação levando à emergência ou hospitalização', estas diferenças podem afetar a consistência dos resultados entre estudos diferentes.

@- a despeito de ter sido um estudo com baixo risco de viés, há um certo grau de heterogeneidade entre os pacientes, quer na gravidade da doença ou nas doses de corticosteroides orais usadas pelos mesmos.

Quadro I - Mepolizumabe – GRADE - Qualidade da evidência avaliada por desfecho.

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Mepolizumabe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Mepolizumabe
Exacerbações											
936* (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	229/468(48,9%)	155/468 (33,19%)	HR 0.45 (0.36 a 0.55)	489 por 1.000	228 menos por 1.000 (de 274 menos para 180 menos)
Controle de sintomas											
936* (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Escala ACQ: Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. A diferença média entre os grupos foi de -0,16 (IC 95%:-0,39 a 0,07), -0,27 (IC 95%:-0,51 a 0,04) e -0,20 (IC 95%: -0,43 a 0,03) nas comparações entre placebo e mepolizumabe 75 mg ou 250 mg ou 750 mg, respectivamente. (Considera-se para esta escala alteração relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos)				
Qualidade de Vida											
706 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em relação à escala ACLQ: a média da diferença entre os grupos foi de -0,42, (IC 95% -0,56 a -0,28). (Considera-se para esta escala alteração relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos)				
Hospitalização											

936 (2 ECRs)	não grave	grave &	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	76/471 (16.1%)	28/468 (6.0%)	HR 0.31 (0.13 a 0.73)	161 por 1.000	111 menos por 1.000 (de 140 menos para 44 menos)
-----------------	-----------	---------	-----------	-----------	--------	------------------	----------------	---------------	---------------------------------	------------------	---

Função Pulmonar (VEF1)

936* (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Um aumento médio de VEF1 (pré BD) de 0.11 L, IC 95% 0,06 a 0,17. Aumento modesto de significado clínico duvidoso. E a variabilidade dos testes em um indivíduo numa mesma sessão pode ser de até 0,12L*				
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--	--	--	--	--

Redução no corticosteroide sistêmico (redução da dose em 50% ou mais. Obs: estudo Nair *et al.*= grupo de dose 750 mg mepolizumabe- excluído dos cálculos)

135 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕# ALTA	37/69 (53.6%)	22/66 (33.3%)	RR 0.62 (0.41 a 0.93)	536 por 1.000	204 menos por 1.000 (de 316 menos para 38 menos)
----------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------	---------------	---------------	---------------------------------	------------------	---

Segurança (eventos adversos)

1205 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	382/507 (75.3%)	511/698 (73.2%)	Não houve diferença estatisticamente significativo entre a ocorrência de efeitos adversos (totais) entre os dois grupos de tratamento.		
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--------------------	--------------------	--	--	--

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **BD:** broncodilatador; **DM:** Diferença média; **NS:** não significativo; **SC:** subcutâneo; **VEF1:** Volume expiratório Forçado. * Farne *et al.* 2016. &-alguns estudos as hospitalizações foram registradas como 'exacerbação associada a hospitalização', outros usaram 'exacerbação levando à emergência ou hospitalização', estas diferenças podem afetar a consistência dos resultados entre estudos diferentes. #- a despeito de ter sido considerada evidência com alto grau de certeza, ressalta-se que são dados de um só estudo com amostra de 135 pacientes

MATERIAL SUPLEMENTAR 3
PERGUNTA PICO SOBRE FORMOTEROL/BUDESONIDA *SPRAY*

Questão de pesquisa: “A associação formoterol/budesonida em *spray* é uma opção segura e eficaz para o tratamento da asma em comparação com as demais apresentações do medicamento já disponíveis no SUS?”

Nesta pergunta, pacientes (P) Pacientes adultos e pediátricos (≥ 6 anos) com indicação de uso de formoterol/budesonida; intervenção (I) era formoterol/budesonida *spray*; comparadores (C) eram formoterol/budesonida cápsula ou pó inalante; e desfechos (O) Exacerbações, controle dos sintomas, qualidade de vida, hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral, segurança.

A. Estratégia de busca

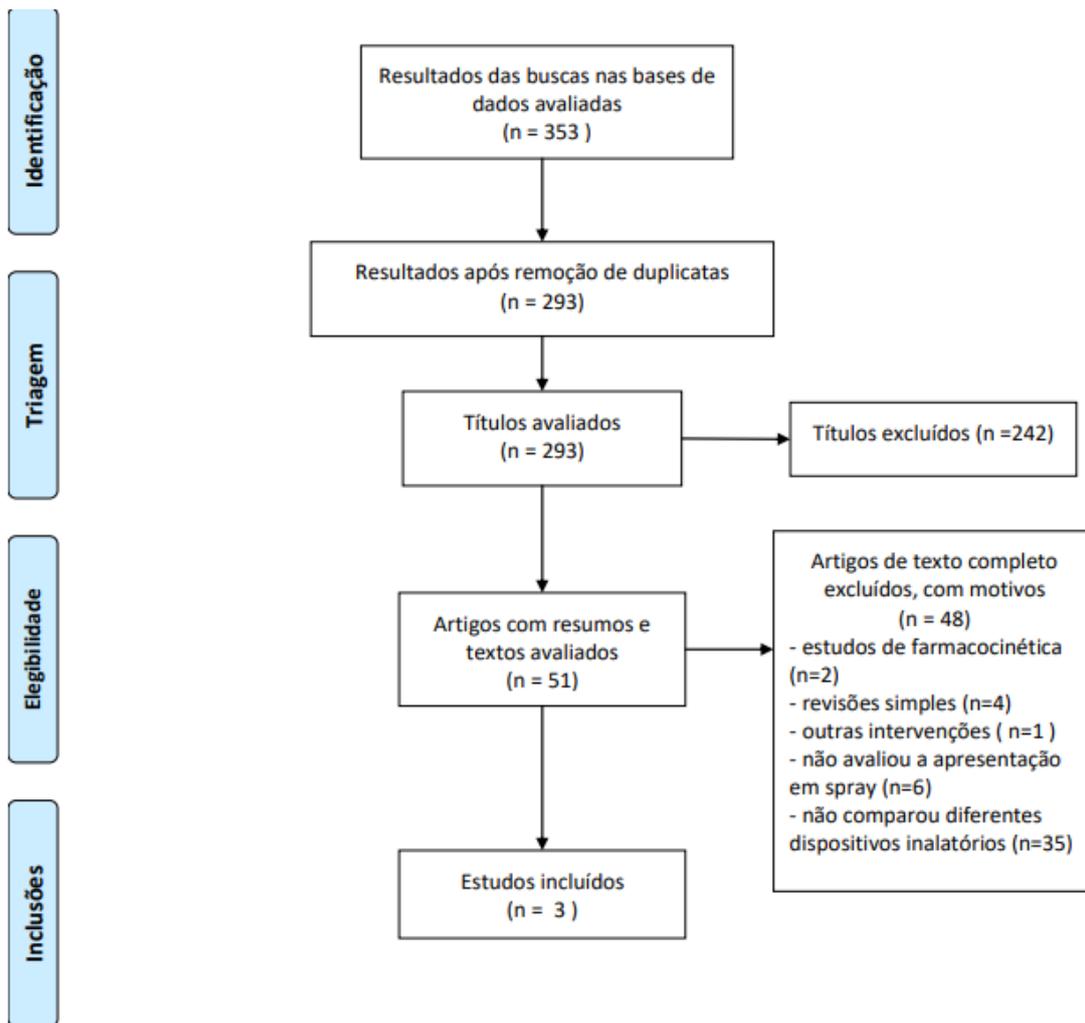
Quadro J - Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via PubMed	("Budesonide/Formoterol") AND ("Asthma"[Mesh]) Filters: English, Portuguese, Spanish	322
EMBASE	('budesonide plus formoterol':ti,ab,kw AND asthma AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)	31

B. Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 353 referências. Destas, 60 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de duzentas e noventa e três referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 51 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Figura D - Fluxograma de seleção dos estudos.



C. Descrição dos estudos e resultados

Os resultados dos estudos encontram-se nas **Tabelas A-G**. Os **Quadro K e L** contêm a certeza no conjunto das evidências segundo a metodologia GRADE.

Tabela A - Desfecho: exacerbações.

Estudo (população e duração)	Resultados	formoterol/budesoni da <i>spray</i>	formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Eventos por paciente	0,13	0,17	p = 0,14	Desfecho secundário do estudo. Tempo até a primeira exacerbação: semelhantes entre os grupos (apresentado em figura Kaplan-Meier.); sem comparação estatística entre os grupos.
	Número de pacientes (%)	48 (11)	29 (11)		
	Número de eventos (número eventos/paciente)	64 (0,143)	43 (0,189)	Sem análise	

Tabela B - Desfecho: controle dos sintomas.

Estudo (população e duração)	Resultados	formoterol/budesoni da <i>spray</i>	formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Mudança no escore total de sintomas da asma (0 a 6) em comparação ao <i>baseline</i>	- 0,7	- 0,84	Sem análise	A diferença observada entre grupos nos desfechos “dias livres de sintomas” e “dias de controle da asma” ocorreram por melhora adicional dos sintomas da asma durante o dia no grupo formoterol/budesonida pó inalante (dados não apresentados).
	Noites com despertares noturnos por asma (%)	- 16,5	-15,5		
	Dias livres de sintomas ^a (%)	28,0	34,2	p <0,05	
	Dias de controle da asma ^b (%)	26,5	33,1	p <0,05	

Estudo (população e duração)	Resultados	formoterol/budesoni da <i>spray</i>	formoterol/budesoni da pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008b) 16 (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Mudança no escore total de sintomas da asma (0 a 6) em comparação ao <i>baseline</i>	-0,68	-0,77	Não significativa	Não foram apresentados os dados das comparações estatísticas (valores P), somente informado que a diferença entre os grupos não foi significativa para esses desfechos.
	Noites com despertares noturnos pela asma (%)	-7,9	-8,2	Não significativa	
	Dias livres de sintomas ^a (%)	34,9	37,4	Não significativa	
	Dias de controle da asma ^b (%)	35,2	37,6	Não significativa	

Legenda: a. uma noite e um dia livres de sintomas, e sem despertares noturno por asma; b. uma noite e um dia livre de sintomas ou uso de medicamentos de alívio, e sem despertares noturno pela asma.

Tabela C - Desfecho: função pulmonar (PFE; VEF1).

Estudo (população e duração)	Resultados	formoterol/budesonida <i>spray</i>	formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	PFE: Mudança no PFE médio matinal durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+ 28,6*	+31,4*	- 2,8 L/min** (IC95% -10,4 a 4,9; p=0,48)	PFE noturno: comparação estatística somente com grupo que recebeu somente budesonida.
	PFE: Mudança no PFE médio noturno durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+24,3*	+25,1*	Sem análise	VEF1: dados apresentados em figura, impossibilitando a extração dos valores. Descrita ausência de diferença significativa entre grupos (dado não apresentado)
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵	VEF1: mudança média no VEF1 em comparação com <i>baseline</i> (L)	0,27	0,29	p=0,58	Desfecho secundário do estudo.

Estudo (população e duração)	Resultados	formoterol/budesonida <i>spray</i>	formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
(adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	PFE: Mudança no PFE médio matinal durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+29,5	+30,2	- 0,7 L/min (IC95% -6,0 a 4,6; p=0,78).	PFE noturno: comparação estatística somente com grupo que recebeu somente budesonida.
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	PFE: Mudança no PFE médio noturno durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+24,0	+26,3	Sem análise	
	VEF 1: mudança no VEF1 médio em comparação com <i>baseline</i> (L)	0,15	0,18	Sem análise	

Legenda: IC: intervalo de confiança; PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. Ganho de PFE em relação à formulação de budesonida em monoterapia; **Diferença entre as duas formulações de formoterol/budesonida (pó seco vs. *spray* dosimetrado).

Tabela D - Desfecho: uso de corticoide oral.

Estudo (população e duração)	Resultados	formoterol/budesonida <i>spray</i>	formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com necessidade de corticoide oral por exacerbação da asma; n (%)	37 (8)	20 (9)	Sem análise	Desfecho secundário do estudo.
	Eventos com necessidade de corticoide oral por exacerbação da asma (n)	49	26		

Tabela E - Desfecho: qualidade de vida.

Estudo (população e duração)	Resultados	formoterol/budesoni da spray	formoterol/budesoni da pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Mudança média no escore <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised version)</i> [AQLQ(S)] Aumento clinicamente relevante em ≥ 0,5 unidades de escore global AQLQ(S)	+0,65* 52%*	+0,76* 56%*	Sem análise	Comparações estatísticas somente com grupo que recebeu somente budesonida
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Mudança média no escore <i>Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised version)</i> (PAQLQ(S)) Aumento clinicamente relevante em ≥ 0,5 unidades de escore global PAQLQ(S)	+0,47 52%	+0,60 51%	Sem diferença Sem diferença	Informada ausência de diferença estatisticamente significativa no escore global entre os 3 grupos de tratamentos (dados não apresentados).

*Comparados à budesonida pMDI em monoterapia

≤

Tabela F - Desfecho: hospitalizações.

Estudo (população e duração)	Resultados	formoterol/budesoni da spray	formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com necessidade de hospitalização ou atendimento em sala de emergência por exacerbação da asma; n(%) Eventos com necessidade de hospitalização ou atendimento em sala de emergência por exacerbação da asma (n)	4 (1)	4 (2)	Sem análise	Desfecho secundário do estudo.

Tabela G - Desfecho: Eventos adversos.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesoni da <i>spray</i>	formoterol/budesoni da pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	70 (30)	66 (29)	Sem análise	Nenhum EA grave foi considerado como relacionado ao tratamento. EA graves grupo <i>spray</i> : menorragia e aumento da atividade das enzimas hepáticas. Descontinuação por EA devido ao agravamento da asma: 1 caso com <i>spray</i> e 2 casos com pó inalante. Não foram registradas mortes no estudo.
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com CI (disfonia ou candidíase oral); n (%)	3 (1,3)	7 (3)		
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com β-agonistas (tremor, palpitação ou cefaleia); n (%)	5 (2,1)	12 (5,2)		
	Pacientes com EA graves; (n)	2	0		
	Pacientes que descontinuaram por EA; (n)	11	4		
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	332 (74)	175 (77)	Sem análise	EA graves relacionados ao tratamento: taquicardia supraventricular e taquicardia ventricular no grupo <i>spray</i> e bigeminia ventricular no grupo pó inalante. Sinais vitais (pulso e pressão sanguínea) e alterações no eletrocardiograma:
	EA mais frequentes; n (%)				
	Infecção trato respiratório superior	72 (16)	33 (15)		
	Cefaleia	62 (14)	28 (12)		
	Faringite	41 (9)	27 (12)		
	Nasofaringite	37 (8)	25 (11)		
	Influenza	38 (8)	23 (10)		
	Rinite	29 (7)	18 (8)		
Agravamento da asma	26 (6)	15 (7)			
Bronquite	21 (5)	14 (6)			

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesoni da <i>spray</i>	formoterol/budesoni da pó inalante	Diferença	Observação
	Rinite alérgica	27 (6)	12 (5)		semelhantes entre os grupos (dados não apresentados).
	Sinusite	31 (7)	10 (4)		
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com CI; n (%):				Análise cortisol urinário 24 horas: feita em subgrupo de 85 pacientes.
	Rouquidão/disfonia	15 (3)	5 (2)		
	Candidíase oral	19 (4)	4 (2)		
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com β -agonistas; n (%)				Alteração no intervalo QTc em comparação ao <i>baseline</i> (correção Fridericia): sem diferença entre os grupos (dados não apresentados).
	Palpitação	21 (5)	6 (3)		
	Taquicardia	4 (1)	2 (1)		
	Tremor	4 (1)	4 (2)	Sem análise	
	Pacientes com EA graves, n (%)	32 (7)	15 (12,3)		Não foram registradas mortes no estudo.
	Agravamento da asma	8 (2)	6 (3)		
	EA grave relacionado ao tratamento; n (%)	2 (0,4)	1 (0,4)		
	Descontinuação por EA, n (%)	12 (3)	2 (1)		
	Cortisol plasmático antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 277 (10-1280); depois 268 (10-2970)	antes 256 (10-1390); depois 236 (10-1410)	cortisol durante o estudo ajustado para país e <i>baseline</i> : maior no grupo <i>spray</i> (p=0,05).	
	Cortisol urinário 24h antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 46 (7-407); depois 48 (9-546)	antes 59 (5-441); depois 49 (9-263)	Sem análise	
	Variação na glicose plasmática; mmol/L	-0,01	+0,17		

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesoni da spray	formoterol/budesoni da pó inalante	Diferença	Observação
	Alterações no intervalo QTcb (correção de Bazett) em comparação ao <i>baseline</i>	+1,6	-1,9	Sem diferença	
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	92 (45%)	100 (47%)	Sem análise	EA graves no grupo pó inalante: sinusite aguda e enxaqueca (nenhum considerado como relacionado ao tratamento)
	EA mais frequentes; n (%)				
	Nasofaringite	17 (8)	18 (8)		
	Faringite	13 (6)	12 (6)		
	Infecção trato respiratório superior	12 (6)	11 (5)		
	Agravamento da asma	7 (3)	7 (3)		
	Febre	4 (2)	4 (2)		
	Bronquite aguda	7 (3)	4 (2)		
	Rinite	6 (3)	8 (4)		
	EA graves, n	0	2		
	Descontinuação por EA, n	3	1		
	Cortisol plasmático antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 204 (10-687); depois 220	antes 216 (10-810); depois 214		
Cortisol urinário 24h antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 18 (3-90); depois 23.	antes 25 (5-69); depois 17	p < 0,05	Análise cortisol urinário 24 horas: feita em subgrupo de 87 pacientes.	

Legenda: CI: corticosteroide inalatório; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança.

Quadro K - GRADE para desfechos de eficácia.

Avaliação							Impacto	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Pico de fluxo expiratório (PFE L/min) - 12 semanas

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida <i>spray</i> vs. budesonida monoterapia: + 28,6 Formoterol+budesonida pó vs. budesonida monoterapia : +31,4 Formoterol+budesonida <i>spray</i> vs. pó (12 semanas): - 2,8 L/min IC95% -10,4 a 4,9; p=0,48)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	------------------	---------

Volume expiratório forçado em 1 min (FEV1 em L) - 52 semanas

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida <i>spray</i> vs. pó: 0,27 vs. 0,29, p=0,58	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------	---------

Exacerbação (eventos/paciente) - 52 semanas

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida <i>spray</i> vs. pó: 0,13 vs. 0,17, p=0,14	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------	------------

Pico de fluxo expiratório (PFE L/min) - 12 semanas apenas no subgrupo de crianças de 6 a 11 anos)

Avaliação							Impacto	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida <i>spray</i> vs. pó: +29,5 vs. +30,2; Delta = -0,7 (IC 95% -6,0 a +4,6), p=0,78	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

a. A maioria das comparações são relativas aos ganhos dos grupos de terapia combinada (formoterol/budesonida) vs. budesonida monoterapia. Apenas são fornecidos os valores de diferença média ajustada final entre os grupos formoterol/budesonida *spray* vs. pó para inalação.

b. Estudo aberto de extensão de Morice *et al.*, 2007, subgrupos selecionados

Quadro L - GRADE para desfechos de segurança.

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Fomoterol+ budesonida pMDI	Fomoterol+ budesonida DPI para asma	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	495/870 (56.9%)	341/668 (51.0%)	RR 1.00 (0.82 para 1.22)	0 menos por 1.000 (de 92 menos para 112 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------------	------------

Eventos adversos - Adultos - 12 semanas

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	82/217 (37.8%)	66/229 (28.8%)	RR 1.31 (1.01 para 1.71)	89 mais por 1.000 (de 3 mais para 205 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	--------------------------	--	--------------	------------

Eventos adversos - Adultos - 52 semanas

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	332/446 (74.4%)	175/227 (77.1%)	RR 0.97 (0.88 para 1.06)	23 menos por 1.000 (de 93 menos para 46 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	------------------	------------

Eventos adversos - Crianças - 12 semanas

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Fomoterol+budesonida pMDI	Fomoterol+budesonida DPI para asma	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	81/207 (39.1%)	100/212 (47.2%)	RR 0.83 (0.66 para 1.04)	80 menos por 1.000 (de 160 menos para 19 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Um dos estudos (Morice *et al.*, 2008a) se trata de um estudo de extensão open-label até 52 semanas, com subgrupos diferentes dos estudos randomizado original (Morice *et al.*, 2007) b. Existe significativa heterogeneidade estatística ($I^2=71\%$) para a meta-análise global, com alta heterogeneidade entre os subgrupos analisados. O estudo original tende a favorecer a formulação em pó, já as demais não mostram diferenças. O estudo de Morice *et al.*, 2008b avaliou apenas o subgrupo de crianças. c. Considerando a magnitude da variação do risco absoluto, existe grande incerteza quanto à possibilidade de acontecerem EA, haja vista que o IC95% para o risco absoluto compreende considerável benefício e malefício

APÊNDICE 3
HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Relatório ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ao SUS
Relatório de Recomendação nº 825/2023	Atualização devido à ampliação de uso de tecnologias no SUS	Inclusão de nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2- agonista de longa ação (LABA). Relatório Técnico nº 777/2022 e Portaria SCTIE/MS nº 143/2022	Não possui
Relatório de Recomendação nº 650/2021 Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 14/2021	Atualização devido à incorporação de tecnologias no SUS	Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação - Relatório Técnico nº 499 e Portaria SCTIE/MS nº 64/2019 Mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais - Relatório Técnico nº 613/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 65/2019]	Não incorporar ao SUS: Benralizumabe o tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais (Portaria SCTIE/MS nº 65/2019) Tiotrópio para tratamento da Asma Moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais) Relatório Técnico nº 612 /202e Portaria SCTIE/MS nº 19/2021) <i>Spray</i> de Formoterol + Budesonida para o tratamento da Asma - Relatório Técnico nº 607/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 17/2021) Propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol para tratamento da asma em pacientes a partir de 4 anos - Relatório Técnico 676/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 74/2021

Relatório ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ao SUS
			<p>Excluir</p> <p>Exclusão do Xinafoato de Salmeterol aerossol bucal 50 mcg para tratamento da Asma e da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - Relatório Técnico nº 606/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 16/2021)</p>
Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013	Atualização de conteúdo- tempo de documento	-	<p>Omalizumabe para o tratamento da asma grave - Relatório Técnico nº 25/2013 e Portaria SCTIE/MSNº 14/2013</p> <p>Fluticasona para o tratamento da asma - Relatório Técnico nº 66/2013 e Portaria SCTIE/MS nº 34/2013</p>
Portaria SAS/MS nº 709, de 17 de dezembro de 2010	Atualização de conteúdo- tempo de documento	-	-
Portaria SAS/MS nº 1.012, de 23 de dezembro de 2002	Primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma.	-	-