



Asma

Tratamento da Asma

MANEJO E CONTROLE DOS SINTOMAS

Adaptado com Transcrições do *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*¹

O tratamento da asma está dividido em cinco etapas e o paciente deve ser classificado para uma dessas etapas de acordo com o seu tratamento atual e nível de controle. Os objetivos são alcançar estabilização dos sintomas e manter níveis de atividade normais e, em longo prazo, minimizar o risco futuro de exacerbações, a limitação fixa ao fluxo aéreo e os efeitos colaterais.

– Etapa 1 –

Opção preferida: Uso de baixa dose de corticoide inalatório (CI) associado ao formoterol – CI-formoterol conforme necessário e se for preciso antes de exercício (adultos e adolescentes)

As recomendações da Etapa 1 são para pacientes com sintomas menos de duas vezes por mês e sem fatores de risco de exacerbação, um grupo que raramente é estudado.

Na Etapa 1, as recomendações são apoiadas por evidências de um grande estudo (SYGMA 1) com budesonida-formoterol de baixa dose, conforme necessário, isto é, sob demanda, em comparação com o tratamento somente com broncodilatador β_2 -agonista de curta ação (SABA – *short acting beta-2 agonist*) em pacientes elegíveis para o tratamento da Etapa 2.²

As considerações mais importantes para a GINA ao recomendar o CI-formoterol de baixa dose **conforme necessário** na Etapa 1 foram:

que pacientes com sintomas pouco frequentes de asma (asma leve) podem ter exacerbações graves ou fatais;³

que foi encontrada uma redução de dois terços na taxa de exacerbações graves no estudo da Etapa 2, na utilização conforme necessário, em doses baixas, em comparação com o tratamento apenas com SABA e o fato de que isso foi alcançado com < 20% da dose média do CI em comparação com o CI diário;² uma redução de 64% nas exacerbações graves em comparação com o SABA isolado também foi observada em um estudo controlado randomizado e aberto;⁴ evitar mensagens conflitantes – inicialmente os pacientes foram instruídos a usar o SABA para alívio dos sintomas, mas depois tiveram que ser informados (apesar de esse tratamento ser eficaz do ponto de vista deles) de que precisavam reduzir seu uso de SABA, passando a utilizar a medicação de manutenção;

como a adesão com CI é baixa em pacientes com sintomas pouco frequentes, estes pacientes estão mais expostos a riscos apenas com o tratamento com o SABA.

Crianças 6-11 anos: Tomar CI sempre que o SABA é administrado é uma opção possível, com evidências indiretas de um estudo da Etapa 2 com inaladores separados que mostraram marcadamente menos exacerbações do que o tratamento com SABA isolado.⁵

CI contínuo não é mais uma opção — Alta probabilidade de baixa aderência.

A **dose usual** de budesonida-formoterol, em dose única, quando necessária na asma leve, aplicada por inalação para alívio dos sintomas é de 6/200 mcg. A **dose máxima recomendada** para a utilização da budesonida-formoterol conforme necessária em um único dia corresponde a um total de 72 mcg de formoterol (dose administrada 54 mcg). Entretanto, em estudos clínicos randomizados controlados na asma leve, esse uso raramente, na média, ultrapassou 3–4 doses por semana.^{2,4,6}

— Etapa 2 —

Controladores Preferidos

Opção preferida: Baixa dose de CI + SABA quando necessário (adultos, adolescentes e crianças) OU quando preciso baixa dose de CI-formoterol (adultos e adolescentes)

Nessa etapa estão aqueles pacientes com sintomas duas ou mais vezes por mês ou com risco de exacerbações, porém controlam seus sintomas e reduzem as exacerbações quando utilizam CI regular em baixa dose.

CI em baixa dose diária com SABA conforme necessário: evidências e estudos observacionais mostram que os riscos de exacerbações graves, hospitalizações e mortalidade são substancialmente reduzidos com CI em dose baixa regular; os sintomas e a broncoconstrição induzida pelo exercício também são reduzidos. Exacerbações graves são reduzidas pela metade, mesmo em pacientes com sintomas 0-1 dia por semana.⁷

Para essa recomendação, a consideração mais importante foi a redução do risco de exacerbações graves, mas reconhecemos os problemas de baixa adesão na asma leve, expondo os pacientes ao tratamento apenas com SABA. O clínico deve considerar a provável adesão antes de prescrever o CI diário. Um estudo de broncoconstrição induzida por exercício com budesonida-formoterol tomado sob demanda, antes do exercício, mostrou benefício semelhante ao do CI diário.

Dose baixa de CI-formoterol, quando necessária e se necessária antes de exercício: a evidência até o momento é com baixa dose de budesonida-formoterol. Um grande estudo em pacientes com asma leve encontrou uma redução de 64% nas exacerbações graves em comparação com uso SABA somente em resgate,² sendo que dois grandes estudos em asma leve mostraram não inferioridade para exacerbações severas em comparação com o CI regular.^{2,6}

Outras Opções de Controlador na Etapa 2

1. CI em baixa dose, tomado sempre que o SABA é administrado, seja em inaladores combinados ou separados. Dois estudos mostraram redução nas exacerbações em comparação com o tratamento com o SABA isolado, um em idades 5-18 anos com inaladores separados e um em adultos com combinação CI-SABA. Ao fazer essa recomendação, foi dada uma grande importância à prevenção de exacerbações graves, e uma menor importância foi dada a pequenas diferenças no controle dos sintomas e à *inconveniência de precisar carregar dois inaladores*

Antagonistas do receptor de leucotrieno (LTRA) são menos efetivos do que os CI para a prevenção de exacerbações.⁸ Entretanto, podem ser utilizados para início de tratamento naqueles pacientes que não podem ou estão relutantes em fazer uso de corticoides, para aqueles que apresentam intolerância aos CI ou para pacientes com rinite alérgica concomitante.⁹ A partir de 2020, a FDA (*Food and Drug Administration*) exigiu inclusão de uma advertência em bula do medicamento Montelukaste sobre os sérios efeitos colaterais à saúde mental causados por estemedicamento.¹⁰

Para asmáticos adultos ou adolescentes que previamente não utilizavam medicação de controle, a combinação de baixas doses de CI-LABA, como tratamento inicial de manutenção reduz os sintomas e melhora da função pulmonar quando comparado à baixa

dose de CI isoladamente. Todavia, é uma opção mais cara e não reduz o risco de exacerbação quando comparado ao CI isolado.¹¹

Para asma alérgica puramente sazonal, são necessárias evidências. A norma atual é iniciar o CI imediatamente e cessar 4 semanas após a exposição final.

Quando os sintomas do paciente não são mais intermitentes, recomenda-se a instituição de uma medicação de controle regular de longo prazo em uma base diária. O tratamento de escolha para todos os pacientes é um corticoide por inalação para aliviar a inflamação subjacente das vias aéreas. Tratamento com baixas doses de CI reduz os sintomas da asma, otimiza a função pulmonar, melhora a qualidade de vida e reduz o risco de exacerbações e hospitalizações relacionadas à asma ou morte.

Em 2021, para maior compreensão o tratamento da asma foi dividido pela GINA em **duas faixas de tratamento**, em função da medicação utilizada para alívio dos sintomas. Ao longo das cinco etapas, o tratamento avança ou retrocede dentro de uma faixa, usando o mesmo tratamento para alívio em cada etapa, ou pode ser alternado entre as faixas, de acordo com as necessidades e preferências do paciente.

Faixa 1, com CI-formoterol de baixa dose conforme necessário. **Esta é a abordagem geral preferida** porque reduz o risco de exacerbações graves, ou se a associação não estiver disponível, CI de baixa dose sempre que o SABA for utilizado para alívio dos sintomas; ao mesmo tempo que atinge controle de sintomas semelhantes, função pulmonar semelhante e uma carga de corticoide oral mais baixa.

Nas Etapas 1–2, há razões adicionais para preferir CI-formoterol conforme necessário ao invés de SABA conforme necessário (separadamente ou com CI diário):

- pacientes com asma “leve” podem ter exacerbações graves;
- a adesão ao CI diário é quase universalmente muito fraca em pacientes com sintomas leves ou pouco frequentes, deixando-os em maior risco de exacerbações graves; e
- o início do tratamento apenas com o SABA 'acostuma' os pacientes a considerá-lo como seu principal tratamento para asma.

Faixa 2, com SABA como controlador de sintomas. Esta é uma abordagem alternativa (p. ex. se a Faixa 1 não for possível ou não for a preferida por um paciente sem exacerbações no último ano). No entanto, antes de considerar um regime com a opção de tratamento para alívio com SABA, considere se o paciente tem probabilidade de aderir a tratamento de manutenção de controle. Do contrário, eles estarão expostos aos riscos do tratamento apenas com SABA. Para a Etapa 1, utilizar o CI sempre que o SABA for usado isoladamente.

A GINA agora recomenda que todos os adultos e adolescentes com asma recebam tratamento de manutenção contendo CI para reduzir o risco de exacerbações graves.

O CI pode ser administrado através de tratamento diário regular ou, na asma leve, por baixa dose conforme necessário através de CI-formoterol.

– Etapa 3 –

As recomendações na Etapa 3 permanecem inalteradas desde 2018.

1. **Opção preferida: Manutenção com dose baixa de CI-LABA mais SABA quando necessário, OU combinação de baixa dose CI-formoterol tanto em tratamento regular como para alívio (adultos e adolescentes); média dose CI mais SABA quando necessário OU baixa dose CI-LABA mais SABA quando necessário (crianças 6-11 anos)**

Sempre verificar o uso correto da utilização da técnica dos inaladores, aderência ao tratamento e a exposição ambiental e confirmar se realmente os sintomas são decorrentes da asma.

As combinações aprovadas e disponíveis de CI/LABA por inalação para o tratamento da asma em baixas doses incluem: fluticasona propionato/formoterol, fluticasona furoato/vilanterol, fluticasona propionato/salmeterol, beclometasona/formoterol, budesonida/formoterol e mometasona/formoterol.

O regime de manutenção e resgate pode ser prescrito com baixas doses de budesonida/formoterol ou beclometasona/formoterol. A adição de LABA à mesma dose de CI fornece vantagens adicionais proporcionando melhora nos sintomas e na função pulmonar com redução no risco de exacerbação.¹²

Para pacientes adultos com rinite alérgica e sensibilizados para o ácaro da poeira doméstica, com exacerbações apesar de baixas doses de CI, deve ser avaliada a adição da imunoterapia sublingual (ITSL) se o $VEF_1 > 70\%$ do previsto.^{13,14}

Nas crianças, a opção de escolha é a elevação do CI para dose média¹⁵ (**ver Tabela**) e nessa faixa etária, o efeito^{16,17} é semelhante ao de adicionar um LABA a CI de baixa dose.

Outras Opções

Outra opção para adultos e adolescentes é aumentar o CI para dose média, porém é menos efetiva do que adicionar o LABA.^{18,19} Outras possibilidades menos eficazes são baixa dose CI associado ao LTRA ou teofilina de liberação programada.^{20,21}

– Etapa 4 –

Opção preferida: Baixa dose de CI-formoterol como tratamento de manutenção e alívio (adultos e adolescentes), OU média dose de CI-LABA de manutenção mais SABA quando necessário (adultos, adolescentes e crianças)

Embora em um nível de grupo, o maior benefício do CI seja obtido em dose baixa, a responsividade do CI individual varia, e alguns pacientes cuja asma não é controlada com CI-LABA de baixa dose apesar da boa aderência e técnica correta podem se beneficiar da progressão da dose de manutenção para a dose média.

Para pacientes adultos e adolescentes com ≥ 1 exacerbação no ano anterior, a associação de baixa dose de CI-formoterol como tratamento de manutenção e resgate é mais eficaz na redução das exacerbações do que a mesma dose de manutenção CI-LABA ou altas doses de CI.²¹ Este regime pode ser prescrito com baixa dose de budesonida-formoterol ou beclometasona-formoterol como na Etapa 3; a dose de manutenção pode ser aumentada, se necessário.

Para pacientes em uso de dose baixa de manutenção de CI-LABA com SABA por demanda e que a doença não esteja adequadamente controlada, a dose do CI pode ser elevada a nível médio.²²

Outras Opções de Controlador na Etapa 4

Tiotrópio (antagonista muscarínico de ação prolongada - LAMA) por inalação pode ser utilizado como tratamento *add-on* para adultos ou adolescentes com história de exacerbações,²³ não sendo indicado para crianças < 6 anos.

Melhora moderadamente a função pulmonar e diminui modestamente as exacerbações. A indicação de tiotrópio poderia anteceder à de um imunobiológico.

Para pacientes adultos com rinite alérgica e sensibilizados para o ácaro da poeira doméstica, com exacerbações apesar de baixas doses de CI, deve ser avaliada a adição da imunoterapia sublingual (ITSL) se o $VEF_1 > 70\%$ do previsto.^{12,13}

Associação de alta dose CI-LABA pode ser considerada em adultos e adolescentes, porém o aumento da dose de CI geralmente determina pouco benefício adicional^{18,24,25} e aumenta o risco de efeitos adversos, dentre eles a supressão das glândulas suprarrenais.²⁵ A utilização de altas doses de CI deve ser feita apenas em uma tentativa de 3–6 meses quando o bom

controle da asma não pode ser alcançado com a dose média de CI + LABA e/ou uma terceira droga controle (p. ex. LTRA).²⁷

Para doses médias ou altas de budesonida, a eficácia pode ser melhorada com fracionamento de aspirações até quatro vezes ao dia,^{28,29} mas a adesão passa a ser um problema. Para outros, CI duas vezes ao dia é mais apropriado.

Outras opções para adultos e adolescentes que podem ser adicionadas aos CI de média ou altas doses, porém menos eficazes do que a adição do LABA, incluem os LTRA.^{27,31}

– Etapa 5 –

■ Alta dose CI-LABA – doses elevadas são preconizadas apenas em caráter experimental por períodos de 3–6 meses, quando um bom controle não pode ser alcançado através de dose média de CI + LABA e/ou um terceiro controlador como p.ex. LTRA ou teofilina de ação prolongada.

Opção preferida: Encaminhar para avaliação fenotípica e consideração de tratamento complementar (adultos, adolescentes e crianças)

Os pacientes com sintomas não controlados e / ou exacerbações, apesar do tratamento da Etapa 4, devem ser avaliados quanto ao seu quadro atual, ter seu tratamento otimizado e encaminhados para avaliação por especialistas, incluindo o fenótipo de asma grave e o possível tratamento adicional. O tratamento guiado por análise do escarro induzido, se disponível, melhora os desfechos na asma moderada/severa.

Pacientes com sintomas persistentes ou exacerbações frequentes, apesar da correta técnica de inalação ou boa aderência ao tratamento da Etapa 4 e no qual outras opções de controle têm sido consideradas, devem ser encaminhados ao especialista com experiência no manejo na asma severa.³²

Opções de tratamento que podem ser consideradas na Etapa 5 (se já não foram tentadas), incluem:

■ Acrescentar tiotrópio em pacientes ≥ 6 anos de idade cuja asma não está bem controlada com CI-LABA. O tratamento complementar com tiotrópio (principalmente 5 mcg uma vez ao dia pelo *spray* de névoa – RespiMat) modestamente melhora a função pulmonar e modestamente aumenta o intervalo para as exacerbações graves que requerem corticoides por via oral. Não há evidências para outros tipos de preparações LAMA.

■ Acrescentar anti-imunoglobulina E (anti-IgE) – omalizumabe: para pacientes ≥ 6 anos de idade com asma alérgica moderada ou severa que não está controlada no tratamento da Etapa 4.³²⁻³⁴

■ Acrescentar tratamento com anticorpos anti-interleucina-5/5R – mepolizumabe subcutâneo para ≥ 6 anos, reslizumabe intravenoso para pacientes ≥ 12 anos e o benralizumabe outro anticorpo monoclonal anti-eosinófilo que atua diretamente contra a subunidade alfa do receptor da interleucina-5, subcutâneo para ≥ 12 anos para asma eosinofílica severa não controlada na Etapa 4.³⁵⁻³⁷ Deve ser destacado que os dados de eficácia do mepolizumabe em crianças de 6 a 11 anos ainda são limitados. Esteja ciente de que esses produtos biológicos para asma têm um risco raro de anafilaxia – mesmo um ano após o início do tratamento. Considerar a prescrição de um autoinjeter de epinefrina, especialmente para pacientes com omalizumabe ou reslizumabe.

■ Acrescentar tratamento anti-interleucina-4R – o dupilumabe é um mAB humanizado contra o receptor de IL-4 atuando em uma subunidade alfa que inibe a sinalização de IL-4 e IL-13.³⁸ Está indicado para pacientes ≥ 12 anos com asma dependente de corticoides orais ou com dermatite atópica moderada a grave como comorbidade.

■ Acrescentar tratamento com anti-linfopoetina estromal tímica (anti-TSLP) para pacientes ≥ 12 anos com asma severa.³⁹

■ Considerar tratamento com termoplastia brônquica: pode ser avaliada para alguns pacientes

adultos com asma severa, em pacientes selecionados. Os efeitos a longo prazo comparados com pacientes de grupo controle, incluindo função pulmonar, ainda não são conhecidos.

■ Acrescentar tratamento com azitromicina (três vezes por semana) para pacientes adultos com asma sintomática persistente, apesar de doses moderadas e altas de CI e LABA reduzirem as exacerbações na asma eosinofílica e não eosinofílica, e melhorarem a qualidade de vida relacionada à asma. Os macrolídeos são drogas passíveis de utilização no tratamento da inflamação não eosinofílica das vias aéreas, particularmente na asma neutrofílica refratária e em situações quando os medicamentos biológicos são inacessíveis. São antibióticos que possuem atividades imunomoduladoras e mucorreguladoras. Levar em consideração os efeitos colaterais mais comuns como a diarreia, a ototoxicidade e a arritmia cardíaca. Pacientes com asma e deficiência auditiva ou com prolongamento anormal do intervalo QT devem evitar a droga. O tratamento sugerido é de pelo menos 6 meses, pois um benefício manifesto não foi observado antes de 3 meses. Ainda não há evidências claras sobre quanto tempo o tratamento deve ser continuado.^{41,42}

■ Acrescentar baixa dose oral de corticoide ($\leq 7,5$ mg/dia equivalente à prednisona): pode ser efetiva para alguns pacientes com asma severa,³² porém está associado a efeitos colaterais importantes.^{43,44} Ele só deve ser considerado para adultos com mau controle de sintomas e/ou exacerbações frequentes apesar da boa técnica de inalação e adesão ao tratamento na Etapa 4 e após exclusão de outros fatores que possam contribuir e após utilização de outros tratamentos adicionais complementares, incluindo os biológicos, quando disponíveis. Os pacientes devem ser alertados acerca dos possíveis efeitos adversos da droga.⁴³ Eles devem ser avaliados e monitorados quanto ao risco de osteoporose induzida por corticoides, e aqueles que devem ser tratados por ≥ 3 meses devem receber aconselhamento quanto ao estilo de vida e prescrição para prevenção da osteoporose, quando necessário.^{44,45}

Home
Design by Walter Serralheiro
Anterior << Avaliação do Controle da Asma Próximo >> Stepping down

Referências

01. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention updated 2021. Disponível em: <https://ginasthma.org/>. Acesso em: 28 de setembro de 2021.
02. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1865-1876.
03. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didier A, Leroyer C, Marguet C, Martinat Y, Piquet J, Raheison C, Serrier P, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Tunon de Lara M, Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604. Erratum in: *Allergy* 2007; 62:968. de Lara, M T [corrected to Tunon de Lara, M].
04. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Harrison T, Houghton C, Oldfield K, Papi A, Pavord ID, Williams M, Weatherall M; Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019; 380:2020-2030.
05. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bade E, Covar RA, Friedman NJ, Guilbert TW, Heidarian-Raissy H, Kelly HW, Malka-Rais J, Mellon MH, Sorkness CA, Taussig L. 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.
06. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Siwek-Posluszna A, FitzGerald JM. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1877-1887.
07. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, Lythgoe D, O'Byrne PM. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;

389:157-166.

08. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314.

09. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, Reiss TF. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1549-58.

10. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. Disponível via [www](http://www.fda.gov). Arquivo capturado em 28 de abril de 2020. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.

11. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database System Rev* 2009:CD005307.

12. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-action beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005535.

13. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljørring C, Riis B, de Blay F. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1715-25.

14. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, Malcus I, Ljørring C, Canonica GW. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:568-575.e7.

15. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-action beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007949.

16. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2-agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:391-8.

17. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:213-9.

18. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaler steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005533.

19. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178:223-5.

20. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD003134.

21. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337:1412-8.

22. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, Jenkins CR, Peterson S, Ostlund O, O'Byrne PM, Sears MR, Eriksson GS. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011; 12:38.

23. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma

control. *Chest* 2008; 134:1192-9.

24.Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2015; 147:388-396.

25.Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Dolovich M, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Mauger E, Peters SP, Sorkness CA; Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:410-8.

26.Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. 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.

27.Boersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use. Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2171-80.

28.Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 578-85.

29.Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Trudeau C, Morris J, Jennings B. Comparisons of four times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995; 89:537-43.

30.Togood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansonsson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:288-98.

31.Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, Takizawa T, Konno K. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1235-40.

32.Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-73.

33.Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003559.

34.Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2005 ;26:551-6.

35.Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:973-84.

36.Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:355-66.

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

38.Vatrla A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy* 2014; 7:123-130.

39.Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377:936-946.

40. Laxmanan B, Hogarth DK. Bronchial thermoplasty in asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2015; 8:39-49.

41. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Marks GB, Baraket M, Powell H, Taylor SL, Leong LEX, Rogers GB, Simpson JL. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390:659-668.

42. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, Verleden G, Demedts IK, Verhamme K, Delporte A, Demeyere B, Claeys G, Boelens J, Padalko E, Verschakelen J, Van Maele G, Deschepper E, Joos GF. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68:322-9.

43. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield AE. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56:279-84.

44. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, Albers F, Yancey S, Ortega H, Forshag M, Lin X, Dalal AA. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1488-1495.

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

Anterior << Avaliação do Controle da Asma	Home <small>Design by Walter Serralheiro</small>	Próximo >> Stepping down
---	---	--