

PROTOCOLO CLÍNICO COMPLEMENTAR E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA TRATAMENTO DA ASMA GRAVE NO ESTADO DE GOIÁS

1 - INTRODUÇÃO

A asma, segundo as definições da GINA (Global Initiative for Asthma)¹ é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Afeta 340 milhões de pessoas ao redor do mundo, causando mortes prematuras e reduzindo a qualidade de vida¹. A Organização Mundial da Saúde estima que em 2015, 383 mil mortes ocorreram por asma no mundo. No Brasil, estima-se que 60% dos casos de asma sejam classificados em intermitente ou persistente leve, 25 a 30% sejam asma moderada e 5 a 10% apresentem a forma grave da doença², que é responsável pelas altas taxas de mortalidade¹.

A asma é definida pela história de sintomas respiratórios, como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam com o tempo e a intensidade, juntamente com a limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Os sintomas e a limitação do fluxo aéreo podem se resolver espontaneamente ou em resposta à medicação e, por vezes podem estar ausentes por semanas ou meses. Por outro lado, os pacientes podem experimentar crises de asma que podem ser fatais e carregam uma carga significativa para eles e para a comunidade.

A asma não tem cura mas tem controle. Embora não tenha cura, atualmente já se conhece muito de sua fisiopatologia para concluir que o tratamento adequado pode diminuir ou abolir os sintomas e minimizar os riscos futuros. O nível de controle é a extensão em que as manifestações da asma podem ser observadas no paciente ou foram reduzidas ou removidas pelo tratamento.

DEFINIÇÕES

ASMA NÃO CONTROLADA - ASMA DIFÍCIL DE TRATAR - ASMA GRAVE

Asma não controlada inclui um ou ambos dos seguintes:

- Controle inadequado dos sintomas (sintomas freqüentes ou uso de medicação de alívio, atividade limitada pela asma, despertar noturno devido à asma)
- Exacerbações frequentes (≥ 2 / ano) que requerem corticosteroides orais (OCS) ou exacerbações graves (≥ 1 / ano) que requerem hospitalização.

Asma difícil de tratar³: é a asma não controlada apesar do tratamento GINA nas etapas 4 ou 5 (por exemplo, corticosteróides inalados de dose média ou alta com um segundo controlador; manutenção do corticóide oral), ou que requer tal tratamento para manter um

bom controle dos sintomas e reduzir o risco de exacerbações. Isso não significa um "paciente difícil". Em muitos casos, a asma pode parecer difícil de tratar devido a fatores modificáveis, como técnica incorreta do inalador, baixa adesão, tabagismo ou comorbidades ou porque o diagnóstico é incorreto.

Asma grave³: é um subgrupo de asma difícil de tratar. Significa que a asma não é controlada apesar da adesão com a terapia otimizada máxima e o tratamento de fatores contribuintes, ou que piora quando o tratamento com altas doses é diminuído.

Dados de uma população acima de 18 anos com asma⁴:

24% - Tratamento GINA passos 4-5

17% - Asma difícil de tratar = Tratamento segundo a GINA passos 4-5 + pobre controle dos sintomas

3.7% - Asma grave = GINA passos 4-5 + pobre controle dos sintomas + boa adesão + boa técnica inalatória

A asma não é classificada como grave se melhora acentuadamente quando fatores contributivos como a técnica do inalador e a aderência são abordados.³

A asma grave esta englobada nas etapas 4 ou 5 (Quadro I e figura 1), dose alta de ICS / LABA, ou ainda uso de corticoides sistêmicos (CS) por 50% dos dias nos últimos 12 meses para que não se torne "descontrolado", ou a asma que permanece "descontrolada" apesar desse tratamento.

Quadro I¹

GINA 2019	Etapa 4	Etapa 5
Escolha de medicação controladora de preferência	ICS + LABA em dose média	Alta dose de ICS + LABA Fazer avaliação de fenótipo +/- adicionar terapia como por exemplo Tiotrópio, Anti-IgE, Anti-IL5/5R, Anti-IL4R
Outras opções de medicação controladora	Alta dose de ICS, adicionar Tiotrópio, ou adicionar Antagonista dos receptores de leucotrieno	Adicionar baixa dose de corticosteróide oral (OCS), mas considerar os efeitos adversos.
Medicação de alívio de preferência	Baixa dose de ICS+formoterol	Baixa dose de ICS+formoterol
Outra opção para alívio	Beta 2 agonista de curta duração (SABA)	Beta 2 agonista de curta duração (SABA)

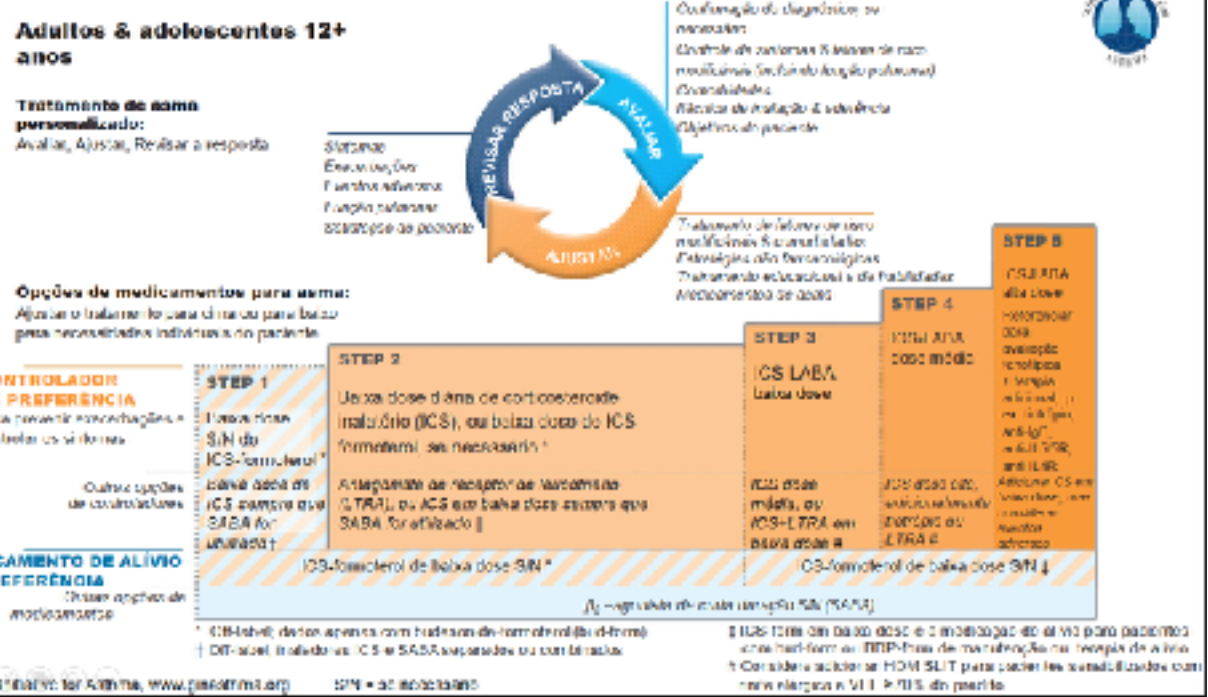


Figura 1 Abordagem por passos para o controle da asma em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade. Adaptada a partir da referência 1.

Os efeitos colaterais são particularmente comuns e problemáticos com corticosteróides orais (OCS), que no passado foram um dos pilares do tratamento da asma grave. Os efeitos adversos da OCS a longo prazo incluem obesidade, diabetes, osteoporose, catarata, diabetes, hipertensão e supressão adrenal; os efeitos colaterais psicológicos, como depressão e ansiedade, são particularmente preocupantes. Mesmo o uso de curto prazo de OCS está associado a perturbações do sono e aumento do risco de infecção, fratura e tromboembolismo. As estratégias para minimizar a necessidade de OCS são, portanto, prioridade.

Pacientes com controle insuficiente de sintomas e / ou exacerbações, apesar do tratamento das etapas 4-5 (quadro I), devem ser avaliados quanto a fatores contribuintes e o tratamento da asma otimizado. Se os problemas persistirem, consulte um centro especializado para avaliação fenotípica e consideração da terapia adicional, incluindo os biológicos.

Tabela I ¹

Definição de baixa, média e alta dose de corticosteróides inalatórios

Adultos e adolescentes	(maiores de 12 anos)		
	Droga	Baixa	Dose diária (mcg) Média Alta
Beclometasona (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	>320
Furoato de fluticasona (DPI)	100	n.a	200
Propionato de Fluticasona (HFA ou DPI)	100-250	>250-500	>500
Furoato de Mometasona	110-220	>220-440	>440

Utilização e custos de assistência médica

A asma grave tem altos custos de saúde devido a medicamentos, consultas médicas, hospitalizações e custos dos efeitos colaterais da OCS. Em um estudo no Reino Unido, os custos de saúde por paciente foram maiores do que para diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁵. No Brasil, a asma é responsável por um número representativo de internações hospitalares. Somente em 2014, período de janeiro a novembro, foram 105,5 mil internações pela doença originando um custo de R\$ 57,2 milhões para a rede pública de saúde, em valores não atualizados⁸.

O principal fator associado à morbidade e mortalidade da doença é o grau de controle obtido com o tratamento. Em pacientes com controle parcial o risco de exacerbação é até 2 vezes maior que em pacientes controlados, enquanto em pacientes não controlados o risco é até 6 vezes maior¹. Dados brasileiros mostram 56% dos pacientes atingem controle parcial da doença e menos de 10% dos pacientes atingem o controle total da doença^{2,10,11}. A causa mais comum para a falta de controle da asma é a não adesão ao tratamento¹¹.

Este protocolo tem como população alvo os pacientes com asma grave adultos conforme definições de asma grave da GINA 2019. Seus potenciais utilizadores são especialistas

em doenças respiratórias que lidam com asma grave, e que devem ser os responsáveis pela aplicação do protocolo. Este documento tem a intenção de estabelecer bases racionais para decisões em pacientes com asma grave, cabendo a cada profissional de saúde instituir o tratamento individualizado para seu paciente.

Assim sendo, pneumologistas do Hospital das Clínicas da UFG e do Hospital Geral de Goiânia - HGG, que trabalham no ambulatório de asma grave, solicitam por meio desse Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Complementar que seja ampliada a linha de cuidado para tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial da asma, padronizando os medicamentos constantes na Etapa 5 (Quadro I e Figura 1). São eles: Brometo de Tiotrópio, Benralizumabe,, Mepolizumabe e Omalizumabe¹²⁻¹⁵. Tais medicamentos são complementares aos disponibilizados pelo Ministério da Saúde (MS), no componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Observando-se que o tratamento inadequado devido ao acesso dificultado à medicação, a não adesão ao tratamento, o uso incorreto de dispositivos inalatórios, a ausência de controle ambiental ou presença de comorbidades são as condições mais comuns para a persistência dos sintomas de asma, alertamos que este protocolo não se aplica a estes casos e, antes de classificar um paciente como asma grave, deve-se verificar a técnica inalatória, adesão à medicação, comorbidades como refluxo gastroesofágico, rinosinusite, obesidade, tabagismo, síndrome de apneia do sono, além da exposição persistente a sensibilizantes domiciliares ou profissionais.

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

- J45 Asma

3 - DIAGNÓSTICO^{1,2,16}

Naqueles pacientes que requerem o tratamento da Etapa 4 ou 5 (Quadro I), dose alta (Tabela I) de ICS / LABA, ou ainda uso de corticoides sistêmicos (CS) por 50% dos dias nos últimos 12 meses para que não se torne "descontrolado", ou a asma que permanece "descontrolada" apesar desse tratamento. A asma grave é definida por pelo menos um critério de não controle a seguir:

Asma não controlada

1) Controle inadequado dos sintomas; ACQ > que 1,5, ACT < 20, ou asma não bem controlada pelo critérios das diretrizes do GINA (quadro II)

- 2) Exacerbações graves frequentes: uso de corticoides sistêmicos por pelo menos três dias em duas ou mais ocasiões no ano anterior
- 3) Exacerbações muito graves no ano anterior: pelo menos uma hospitalização, internação em UTI ou ventilação mecânica por asma.
- 4) Limitação ao fluxo aéreo: manutenção do VEF1 < do que 80% do predito após broncodilatação apropriada (com VEF1/CVF reduzidos, abaixo do limite inferior da normalidade)

Em caso de asma controlada com altas doses de medicação

- 5) Piora do controle durante tentativa de diminuição de altas doses de CI ou CS (ou biológicos adicionais)

Quadro II - CRITÉRIOS DAS DIRETRIZES DO GINA¹

CONTROLE DOS SINTOMAS	NÍVEL DE CONTROLE DOS SINTOMAS DE ASMA		
	Bem controlado	Parcialmente controlado	Não controlado
<p>Nas últimas 4 semanas, o paciente teve</p> <ul style="list-style-type: none"> * Sintomas diurnos de asma mais de 2 vezes por semana? * Despertar noturnos devido à asma? * Necessidade de medicação para alívio dos sintomas mais de 2 vezes por semana? * Limitação de alguma atividade devido à asma? 	Nenhum desses	1 a 2 desses	3 a 4 desses

TESTE DE CONTROLE DA ASMA - ACT (Validado para o Brasil)⁶ Pontos _____

Nas últimas quatro semanas:

1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?
 1. Todo o tempo
 2. Maioria das vezes
 3. Algumas vezes
 4. Poucas vezes
 5. Nenhuma vez

2. Como está o controle da sua asma?

1. Totalmente descontrolada
2. Pobremente controlada
3. Um pouco controlada
4. Bem controlada
5. Completamente controlada

3. Quantas vezes você teve falta de ar?

1. Mais que uma vez ao dia
2. Uma vez ao dia
3. Três a seis vezes por semana
4. Uma ou duas vezes por semana
5. De jeito nenhum

4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?

1. Quatro ou mais noites por semana
2. Duas ou três noites por semana
3. Uma vez por semana
4. Uma ou duas vezes
5. De jeito nenhum

5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?

1. Três ou mais vezes por dia
2. Uma ou duas vezes por dia
3. Poucas vezes por semana
4. Uma vez por semana ou menos
5. De jeito nenhum

O escore do questionário é calculado a partir da soma dos valores de cada questão, de 1 a 5 pontos

20-25 = asma bem controlada

16-19 = asma parcialmente controlada

5-15 = asma não controlada

Varição de 3 pontos para mais é considerada significativa como critério de melhora.

A confirmação de limitação variável do fluxo aéreo expiratório deve ser feita por **Espirometria**, com curvas inspiratórias e expiratórias, antes e após uso de broncodilatador. Também como auxiliar para o diagnóstico diferencial com DPOC.

4 - DIFERENCIAR ASMA GRAVE DE ASMA NÃO CONTROLADA E ASMA DIFÍCIL DE TRATAR (Anexo I) ¹

É importante distinguir entre asma grave, asma não controlada e asma difícil de tratar, pois estas são razões muito mais comuns para sintomas persistentes e exacerbações, e pode ser mais facilmente melhoradas. Os problemas mais comuns que precisam ser AVALIADOS E MANEJADOS antes de um diagnóstico de asma grave são ⁷:

- Técnica inadequada de inalação
- Má adesão à medicação
- Diagnóstico incorreto de asma, com sintomas devido a condições alternativas, como insuficiência cardíaca ou falta de condicionamento físico.
- Comorbidades e condições complicadoras, como rinosinusite, refluxo gastroesofágico, obesidade, apneia do sono.
- Exposição contínua a agentes sensibilizantes ou irritantes em casa ou no ambiente de trabalho.
- Fatores de risco modificáveis incluindo tabagismo, medicamentos como beta-bloqueadores e AINEs
- Uso excessivo de SABA
- efeitos colaterais de medicação
- Ansiedade, depressão e dificuldades sociais

Também é necessário que o tratamento seja otimizado.

- Educação asma
- Otimize o tratamento (por exemplo, verifique e corrija a técnica do inalador e a aderência; mude para a terapia de manutenção e alívio do ICS-formoterol)
- Tratar comorbidades e fatores de risco modificáveis
- Considere a terapia complementar não biológica (por exemplo, LABA, tiotrópio, Anti leucotrieno, se não foi usado ainda)
- Considerar intervenções não farmacológicas (cessação do tabagismo, exercícios, perda de peso, vacinação contra influenza)
- Considere o tratamento com dose alta de ICS, se não foi usado.

Após a otimização do tratamento, reveja a resposta de 3 a 6 meses. Se após esse período a asma continua não controlada, deve se tratar de ASMA GRAVE. Se houve resposta ao tratamento, há de se tentar reduzir a dose das medicações em uso, principalmente corticosteróides, se com a redução houver recidiva do descontrole, retorne à dose inicial e considere como ASMA GRAVE 7.

Após avaliação sistematizada por serviço especializado, 30 a 50% dos pacientes encaminhados para avaliação, apresentam asma grave, os demais são classificados como asma não controlada.

5 - AVALIAR O FENÓTIPO DA ASMA ^{1,2}

Neste protocolo adotamos a classificação de fenótipos clínicos e endótipos que podem nos guiar por biomarcadores simples e características clínicas, às possibilidades terapêuticas na Asma Grave. A avaliação do fenótipo na Asma Grave deve ser realizada durante tratamento com altas doses de corticosteróides inalatórios.

Adotamos os conceitos:

- ASMA GRAVE COM ENDÓTIPO T2 ALTO: Asma com vias inflamatórias dependentes das interleucinas IL4, IL5 E IL13, com mecanismo de produção pela via alérgica dos linfócitos TH2 ou pela imunidade inata através de ILC2, IL33 e resultando na produção de IgE e/ou inflamação eosinofílica.
 - Eosinófilos no sangue ≥ 150 / μl e / ou
 - A asma é clinicamente dirigida por alérgenos e / ou
 - Necessidade de manutenção OCS

- ASMA COM ENDÓTIPO T2 BAIXO: Asma com vias inflamatórias dependentes da imunidade inata, através da IL17, TNF ALFA, resultando em inflamação não eosinofílica e não alérgica (inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica).

Estes dois endótipos podem ser identificados pelos biomarcadores :

- Dosagem de eosinófilos periféricos: O número de eosinófilos para decisão terapêutica não tem relação com os limites da normalidade habituais.

I - > 150 cel/ mm^3 – utilizado em estudos com mepolizumabe e benralizumabe

II - > 300 cel/ mm^3 - utilizado em estudos com mepolizumabe e benralizumabe

- IgE sérica: O valor da Ige sérica para decisão terapêutica não tem relação com os limites da normalidade habituais, não tem valor para seguimento nem tem valor prognóstico. Indicação de omalizumabe com IgE entre 30 a 1500 UI/ml.

O fenótipo T2 baixo é identificado como todo aquele que não é T2 alto.

6 - TRATAMENTO^{1,16}

Asma grave com T2 alto

- Resposta da imunidade TH2 ou imunidade inata com produção de IL4, IL5 e IL13, com estimulação de eosinófilos, mastócitos e basófilos, ativação de células B e produção de IgE. Pacientes mais responsivos a corticoides, anti IgE, anti IL5 e anti IL 4 e 13.

Asma grave com T2 baixo

- Predominância de inflamação neutrofilica ou paucigranulocítica. Células da imunidade inata são mais presentes neste grupo e produzem IFN-gama, IL-17 e IL-22. Bloqueio de TNF alfa e IL 23 são alvos de pesquisa. São provavelmente menos responsivos a corticóides.

Asma e obesidade

- Asma mais comum em pacientes obesos, pode haver vários mecanismos inflamatórios subjacentes (T2 alto ou T2 baixo).

Diminuição do peso tem o maior impacto para controle dos sintomas, função pulmonar, menor uso de medicação. Bons resultados notados com cirurgia bariátrica.

Asma grave alérgica

- Sintomas geralmente se iniciam na infância, história familiar de atopia, diagnóstico de atopia pode ser feito por prick test ou dosagem de IgE específica. A exposição do alérgeno e desencadeamento de sintomas devem ser confirmados com história clínica. Pode responder bem a corticoide inalatório e terapia anti IgE.

Doença respiratória exacerbada por aspirina

- Pode ocorrer em 15 % dos pacientes com asma grave e responder a inibidores de leucotrieno (p.ex: montelucaste).

Asma com obstrução fixa de vias aéreas

- Remodelamento de vias aéreas com aumento da espessura da parede. Termoplastia brônquica pode ser uma alternativa terapêutica.

7 - TRATAMENTO DA ASMA GRAVE ^{1,16}

Considerar que paciente já está em tratamento nas Etapas 4 ou 5 do GINA (figura 1)

- **BROMETO DE TIOTRÓPIO**^{1,12,16-22}

- A adição de Tiotrópio a pacientes em uso de altas doses de LABA e CI mostrou aumento do VEF1, diminuição da medicação de resgate e discreta diminuição das exacerbações. Sua recomendação é baseada em estudos comprovando sua eficácia em asma grave.

- Indicações

- Terapia adicional acima de 6 anos de idade, nos passo 4 e 5 do GINA.

- Pode ter efeito similar em endótipos T2 alto ou T2 baixo

- Doses

- 5 mcg por dia

- Monitoramento

- Questionário de sintomas do GINA, ACT, histórico de exacerbações

- Aplicação

- Inalação por dispositivo Respimat

- Magnitude do efeito

- Diminuição significativa de exacerbações

- Melhora da função pulmonar – VEF1 - 0.15 L (0.11 to 0.18)

- Diminui a piora da asma

- Potencial efeito anti-inflamatório

- **ANTICORPOS ANTI INTERLEUCINA 5 (MEPOLIZUMABE) E ANTI RECEPTOR DE INTERLEUCINA 5 (BENRALIZUMABE)**^{13,14}.

A terapia anti IL5 está sendo incorporada em protocolos internacionais, havendo diminuição pela metade das exacerbações por asma. Estas drogas tiveram perfil de segurança satisfatório em estudos clínicos.

O Mepolizumabe é um anticorpo recombinante humanizado, que se liga à IL5 evitando sua ligação ao receptor dos eosinófilos, inibindo a proliferação, maturação. Seu efeito parece ser independente do estado de atopia do indivíduo.

O Benralizumabe é um anticorpo recombinante IgG1,kappa, humanizado, afucosilado (sem fucose) que se liga com alta afinidade à subunidade α do receptor da IL-5 (IL-5R α) na superfície do eosinófilo, impede a interação da IL-5, bloqueando a maturação, a

diferenciação, a migração e a multiplicação do eosinófilo. Através da interação de alta afinidade entre a região Fc de benralizumabe e os receptores de células natural killers, ou exterminadoras naturais, promove a apoptose direta do eosinófilo através da citotoxicidade celular anticorpo dependente (ADCC), sem a liberação de suas proteínas tóxicas pela desgranulação. Efeito de eficácia independente do estado de atopia do paciente¹⁴.

Fatores que podem predizer uma boa resposta a terapia com Anti IL5 e Anti IL5R

- Alta taxa de eosinófilos sanguíneos +++
- Mais exacerbações no ano anterior +++
- Início da asma na idade adulta ++
- polipose nasal ++

- **MEPOLIZUMABE¹⁴**

- Indicações

Pacientes maiores que 18 anos com asma eosinofílica grave não controlada, uso de altas doses de corticoides inalatórios (> 1000mcg/dia de propinado de fluticasona) por pelo menos 12 meses, 2 ou mais exacerbações no último ano requerendo corticoide sistêmico, eosinófilos > 150 cel/mm. em exame atual ou >300 cel/mm. no último ano.

- Doses

100 mg subcutâneo de 4 em 4 semanas

- Monitoramento

Monitorar e tratar helmintíases quando diagnosticadas

- Aplicação

Ambiente ambulatorial ou hospitalar supervisionado

- Magnitude do efeito

- Exacerbações requerendo corticoides sistêmicos – RR 0,45 (0,36-0,55) ou diminuição de 0,81 exacerbações por ano.

- Exacerbações requerendo ida a urgência e/ou internação hospitalar RR= 0,36 (0,20-0,66) ou diminuição de 0,10 por ano

- Mínima diferença em questionários de qualidade de vida

- Discreta melhora na função pulmonar

- Em pacientes em uso de corticoide oral, houve redução da dose em 50% e OR= 2.39 (1.25-4.56) em relação ao placebo. Como desfechos secundários houve redução de

32% na média de exacerbações anuais, e melhora no escore de sintomas ACQ em comparação com placebo.

- Em estudo de extensão aberto, houve manutenção da segurança e eficácia por até 4 anos e meio de observação, demonstrando redução da taxa analisada de exacerbação de 79% em comparação com os 12 meses anteriores à primeira inclusão em estudo²³ e de 61% em comparação com o período entre os estudos pivotal²³ e de extensão²⁴

- Descontinuação

Descontinuar a droga na ausência de resposta em 12 meses.

- Avaliação deve levar em conta a redução de exacerbações a longo prazo e diminuição de corticoide oral.

Eventos adversos

- Reações muito comuns (>1/10): cefaleia. Reações comuns (>1/100) faringite, infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário, congestão nasal, dor abdominal superior, eczema, dor nas costas, febre, reações no local da injeção. Reações de anafilaxia < 1/1000. Risco B na gravidez.

- **BENRALIZUMABE¹³**

- Indicações

Pacientes maiores que 18 anos com asma eosinofílica grave, com contagem de eosinófilos > 300 cel/mm. com duas ou mais exacerbações graves.

Em uso crônico de CO, eosinófilos >300 cells /mm³ e uma ou mais exacerbação grave.

- Doses

30 mg administrados por injeção subcutânea a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, e depois a cada 8 semanas.

- Monitoramento (sugestões)

Monitorar e tratar helmintíases quando diagnosticadas

- Aplicação

Ambiente ambulatorial ou hospitalar supervisionado

- Magnitude do efeito

Exacerbações requerendo corticoides sistêmicos – 0,62 (0,55 to 0,70) ou diminuição de 0,37 exacerbações por ano.

Exacerbações requerendo ida a urgência e/ou internação hospitalar RR= 0,68 (0,47 to 0,98) ou diminuição de 0,04 por ano.

Mínima diferença em questionários de qualidade de vida

Discreta melhora na função pulmonar

Redução da dose média de CO em 75% no grupo com benralizumbe comparado a 25% de redução no grupo placebo, OR=4.09 (2.22 to 7.57). Como desfechos secundários houve redução de exacerbações em 70%, e hospitalizações ou idas a emergência em 93%, em relação ao grupo placebo.

- Descontinuação

Sugere-se observar resposta em 12 meses antes de descontinuar a droga se não houver resposta clínica.

- Eventos adversos

Cefaleia, faringite, piroxia, reações cutâneas alérgicas

Dados insuficientes para risco na gravidez

OMALIZUMABE¹⁵

- Indicações

Pacientes com asma alérgica grave alérgica acima de 6 anos de idade que persistem sem controle após seguirem as recomendações do protocolo de asma grave, com IgE entre 30 a 1500 UI/ml, com menos de 150 Kg de peso corporal

- Doses

Calcular a partir da dosagem de IgE sérica e peso.

Consultar bula do produto

- Monitoramento

Controle da asma – ACQ, ACT ou GINA

Exacerbações

Hospitalizações

Consultas em emergência

Qualidade de vida- AQLQ

Função pulmonar

Monitorar e tratar helmintíases quando diagnosticadas

- Aplicação

Ambiente hospitalar sob supervisão, há necessidade de treinamento para aplicação do produto

Nas 3 primeiras doses, aguardar 2 horas e em doses subsequentes 30 minutos de observação.

- Magnitude do efeito

Redução de exacerbações OR = 0.50 (0.42 to 0.60) NNT = 10

Redução de internações hospitalares OR= 0,16 (0,06-0,42) NNT = 38

Alteração da função pulmonar não significativa

Eventos adversos sem diferença significativa do placebo

- Dados de estudos de vida real:

Resposta ao tratamento em 82,4% dos pacientes

Redução de 0,97 exacerbações com atendimento hospitalar por ano

Melhora da qualidade de vida, aumento do AQLQ em 1,61 pontos

Corticoides orais- suspensão em 16% e redução da dose em 42% dos pacientes.

- Descontinuação

Avaliar após 4 meses de uso, continuar se houver melhora nos parâmetros de monitoramento.

Até 40% dos pacientes podem não responder ao omalizumabe.

- Eventos adversos

Anafilaxia em 0,09%

Reações locais nos sítios de injeção

Risco B na gravidez

Fatores que podem predizer uma boa resposta ao tratamento com Anti IgE:

eosinófilos no sangue $\geq 260 / \mu\text{l} ++$

Sintomas provocados por alergénios +

Asma de início na infância +

8 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes que preencherem os seguintes critérios:

- Diagnóstico de asma grave - após sistematização de avaliação diagnóstica e de tratamento por centro de referência.
- Receituário Médico contendo:
 1. Princípio ativo.
 2. Posologia.
 3. Modo de administração.
- Preenchimento pelo médico prescritor (pneumologista) do Anexo II deste protocolo.
- Apresentação dos documentos emitidos por Centro de Referência em asma grave.
 - Laudo Médico Detalhado e Legível contendo:
- Histórico do Paciente,
- Tempo de doença Diagnóstico com o CID (Exemplo: CID 10 - J45 Asma),

- Detalhamento de manifestações clínicas/sintomas,
- Exames: hemograma com contagem de eosinófilos, espirometria, dosagem de IgE.
- Terapias já utilizadas nos últimos 12 meses que não tiveram o efeito esperado, incluindo medicamentos controlados.
- Histórico de visitas a emergência e/ou hospitalizações, caso tenham ocorrido.
- Indicar parâmetros da patologia (Exemplos: número de exacerbações, função pulmonar, ACT, ACQ para Asma).
- Incluir a indicação do medicamento para tratamento de asma grave em pacientes adultos, aprovado pela Anvisa (Exemplo: “Asma grave eosinofílica em pacientes adultos”).

OBS.: Serão aceitas prescrições de Mepolizumabe, Benralizumabe e Omalizumabe para aqueles que além dos dados acima solicitados, já estejam em uso de tiotrópio há pelo menos 3 meses e sem controle dos sintomas. Este racional segue os atuais critérios da GINA ^{1,16} e também mostra-se custo efetiva do ponto de vista farmacoeconômico²⁵.

9 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que preencherem pelo menos um dos critérios:

- Discordância com os termos expostos no Termos de Esclarecimento e Responsabilidade.
- Diagnóstico de outras doenças respiratórias que não Asma.
- Asma não controlada sem tratamento adequado.
- Com contra indicação ou hipersensibilidade para o uso dos medicamentos descritos, sendo que: o Tiotrópio é contra indicado para pacientes com história de alergia à Atropina ou a seus derivados como ipratrópio, ou a qualquer componente que faça parte da sua fórmula.
- Tabagismo atual

10 - FÁRMACO¹²⁻¹⁵

- Tiotrópio: solução para inalação de 2,5 mcg no dispositivo Respimat.
- Benralizumabe: solução injetável 30 mg/ml
- Mepolizumabe: pó liofilizado para solução injetável 100 mg/ml
- Omalizumabe: 150 mg de pó para solução injetável.

11 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO¹²⁻¹⁵

- Tiotrópio 2,5 mcg: dose diária de 2 jatos, administrados via inalatória uma vez ao dia. Quantidade máxima de 60 jatos por mês.
- Benralizumabe: A dose recomendada é de 30 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos, com disfunção renal ou hepática.
- Mepolizumabe: A dose recomendada é de 100 mg administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas.
- Omalizumabe: deve ser administrado por via subcutânea por uma pessoa habilitada. Antes de iniciar a terapia, o médico deve realizar medida séria de IgE. O médico calculará a quantidade necessária e a frequência do medicamento. Isto depende do peso e da dosagem sérica de IgE. Dose: 1 a 4 injeções a cada duas ou a cada quatro semanas.

12 - MONITORIZAÇÃO

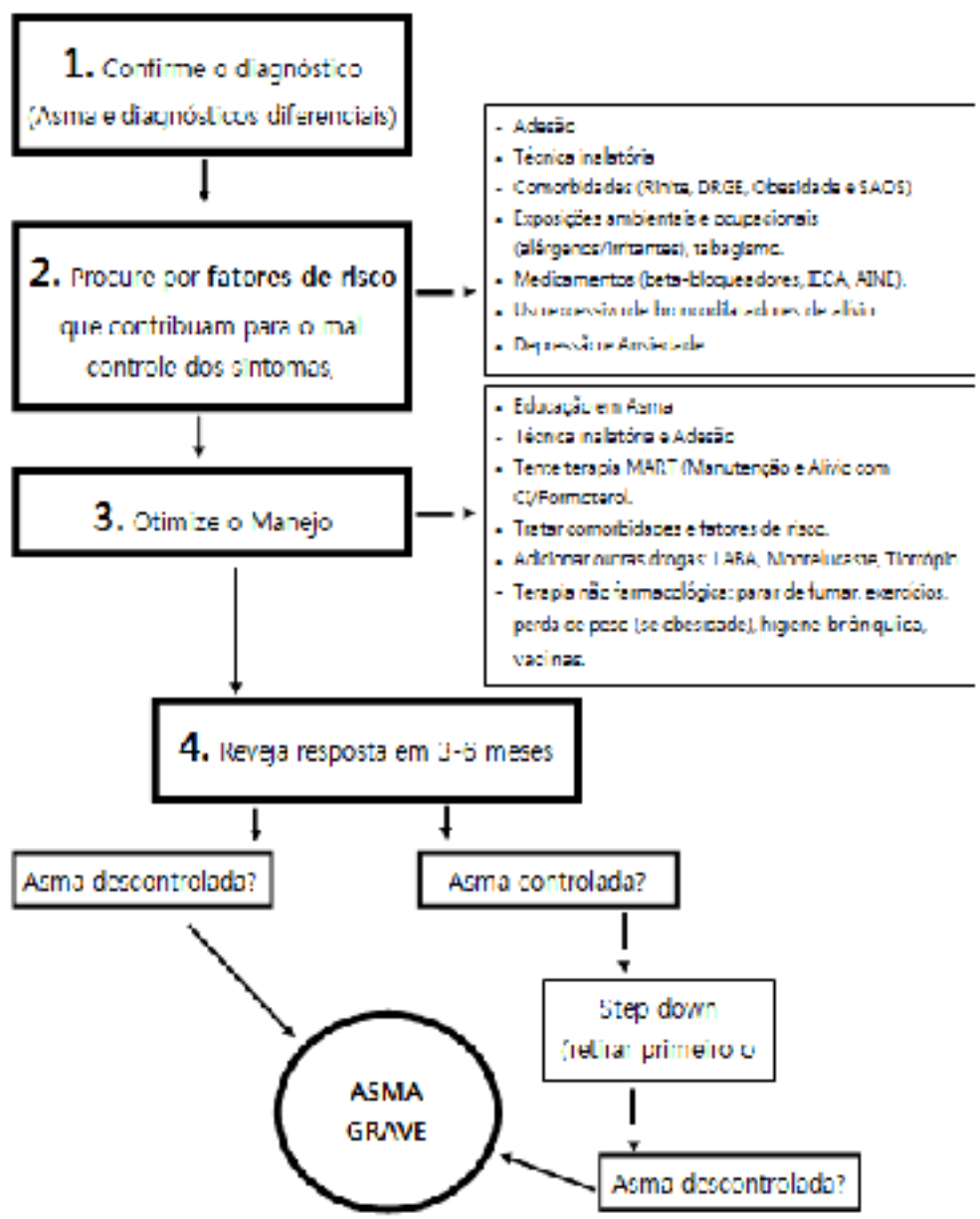
Regularmente, os pacientes incluídos nesta linha de cuidado para asma deverão ser acompanhados pelos seus respectivos médicos assistentes especialistas em Pneumologia, quanto aos sintomas e a frequência de exacerbações, à adesão ao tratamento e à tolerabilidade aos efeitos adversos. (pacientes em uso dos biológicos ficarão no centro de referência)

13 - REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

As solicitações dos medicamentos serão protocolizadas na Central de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa - CMAC - e /ou nas Regionais de Saúde Integrada, onde serão avaliados e autorizados conforme normas e critérios estabelecidos neste protocolo (pelo centro de referência) .

Obs.: Sugerimos que pacientes já em uso de Omalizumabe, Benralizumabe ou Mepolizumabe anterior à implantação deste protocolo seja reavaliados no Centro de Referência para verificação de resposta ao tratamento. Caso não seja detectada melhora clínica, a droga deverá ser suspensa e indicado outro tratamento pelo centro.

**ASMA
DIFÍCIL DE
TRATAR**



ANEXO II

Ficha de avaliação para diagnóstico de asma grave

Nome:

Idade:

Profissão:

Telefone para contato:

Medicação prescrita:

Resumo da história clínica:

Tempo do diagnóstico de asma grave _____

Medicação em uso atualmente:

1 - Tabagismo () sim () não Ex-fumante: () sim () não

2 - Paciente aderiu ao tratamento já prescrito () sim () não

3 - A técnica inalatória foi avaliada e está correta () sim () não

4 - Preencha o ACT e o controle da asma pela GINA

TESTE DE CONTROLE DA ASMA - ACT (Validado para o Brasil) Pontos _____

Nas últimas quatro semanas:

1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?

1. Todo o tempo

2. Maioria das vezes

3. Algumas vezes

4. Poucas vezes

5. Nenhuma vez

2. Como está o controle da sua asma?

1. Totalmente descontrolada
2. Pobrememente controlada
3. Um pouco controlada
4. Bem controlada
5. Completamente controlada

3. Quantas vezes você teve falta de ar?

1. Mais que uma vez ao dia
2. Uma vez ao dia
3. Três a seis vezes por semana
4. Uma ou duas vezes por semana
5. De jeito nenhum

4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?

1. Quatro ou mais noites por semana
2. Duas ou três noites por semana
3. Uma vez por semana
4. Uma ou duas vezes
5. De jeito nenhum

5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?

1. Três ou mais vezes por dia
2. Uma ou duas vezes por dia
3. Poucas vezes por semana
4. Uma vez por semana ou menos
5. De jeito nenhum

O escore do questionário é calculado a partir da soma dos valores de cada questão, de 1 a 5 pontos

20-25 = asma bem controlada

16-19 = asma parcialmente controlada

5-15 = asma não controlada

Preencha a avaliação de controle da asma da GINA 2019¹

Controle dos sintomas da Asma		Nível de controle dos sintomas da asma		
Nas últimas 4 semanas, o paciente teve:		Bem controlado	parcialmente controlado	mal controlado
Acordou com sintomas da asma mais que duas vezes na semana?	Sim () Não ()	nenhum sim	1-2 sim	3-4 sim
Acordou à noite devido à asma?	Sim () Não ()			
Precisou de medicação de alívio mais do que duas vezes por semana?	Sim () Não ()			
Teve qualquer limitação nas suas atividades devido à asma?	Sim () Não ()			

5. Tem DRGE? () sim () não Tratado adequadamente? () sim () não. Se está em tratamento, qual?

6. Tem rinosinusite? () Sim () Não
Se sim, qual o tratamento instituído?

Adesão ao tratamento: () sim () não

7. Obesidade () sim () não IMC: _____

Encaminhado para tratamento da obesidade? () sim () não

8. Possui diagnóstico ou suspeita de DPOC? () sim () não

Se sim, quais exames complementares realizados e o resultado? Anexar laudos e imagens se houver.

9. Exposição ocupacional () sim () não

Descreva qual exposição e o tempo de exposição, hánexo temporal com os sintomas?

10. Há exposição ambiental relevante? () sim () não

Descreva_____

11. Faz uso de beta bloqueadores?

Cite_____

12. Faz uso de AINE? Qual? Cite

13. Fez uso de corticosteróides sistêmicos (OCS) por 50% dos dias nos últimos 12 meses? () sim () não

14. Faz uso excessivo de SABA? () sim () não

Obs.: O uso regular ou excessivo de SABAs provoca uma regulação negativa dos beta receptores e falta de resposta, levando, por sua vez, a um maior uso. O uso de ≥ 3 unidades de SABA por ano (média de 1,5 puffs por dia ou mais) está associada a um risco aumentado de visita a emergências ou hospitalização independente da gravidade, e a dispensação de ≥ 12 embalagens por ano (uma por mês) aumenta o risco de morte.

15. Está em uso de Brometo de Tiotrópio 5 mcg por dia? () sim () não

16. Contagem de eosinófilos no sangue periférico (nos últimos 3 meses): anexar laudo

17. Radiografia de Tórax PA e perfil foi realizada (para fins de diagnóstico diferencial)? () sim () não. Anexar o exame

18. Espirometria foi realizada? () sim () não Se sim, anexar o exame.

19. Quantas visitas em serviço de emergência nos últimos 12 meses? _____

20. Quantas internações em enfermaria nos últimos 12 meses? _____

21. Quantas internações em UTI nos últimos 12 meses? _____

22. Apresenta algum efeito adverso a terapia atual? Qual? _____

Explique:

23. Critérios de Elegibilidade para o uso de anti-IL5 or anti-IL5R:

- Mais do que um exacerbação severa no último ano e
- Eosinófilos sanguíneos $\geq 300/\mu\text{l}$

Escreva seu critério de elegibilidade aqui:

24. Critérios de elegibilidade para o uso de Anti IgE

- Sensibilização ao (s) alérgeno (s) inalado (s) em testes cutâneos por prick teste ou
- IgE específica e
- • IgE total no soro e
- peso corporal de acordo com a dose preconizada e
- Mais do que uma exacerbação grave no último ano

Escreva aqui os seus critérios de elegibilidade:

25. Exame parasitológico de fezes () sim () não

Instituído tratamento? Qual? _____

Referências Bibliográficas

- 1 - Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org
- 2 - Organização Mundial da Saúde. Factsheet on asthma. [homepage na internet] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> [acesso em 22 mar 2019].
- 3 - Chung KF, et al, International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014;43:343-73
- 4 - Hekking PP, et al, The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:896-902
- 5 - O'Neill S, et al, The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*, 2015;70:376-8
- 6 - Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2010 Mar-Apr;36(2):159-66.
- 7 - Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma © GINA 2019 www.ginasthma.org
- 8 - Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares. [homepage na internet] Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/01/asma-atinge-6-4-milhoes-de-brasileiros>. [acesso em 08 jan 2018].
- 9 - Marchioro J, Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Nível de controle da asma e sua relação com o uso de medicação em asmáticos no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):487-94.
- 10 - Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, Scaglia NC, Tonietto G, Wagner MB, Fritscher CC. Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE). *J Bras Pneumol*. 2006;32(4):277-83.
- 11 - Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Nível de controle da asma e seu impacto nas atividades de vida diária em asmáticos no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2013 Sep-Oct;39(5):532-8.
- 12 - Bula de produto: Spiriva® RespiMat®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6669612015&pIdAnexo=2766736 [acesso em 18 fev 2019].
- 13 - Bula de produto: Fasenra®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1815812019&pIdAnexo=11043211 [acesso em 23 abr 2019]
- 14 - Bula de produto: Nucala®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1134022019&pIdAnexo=11010981 [acesso em 23 abr 2019]
- 15 - Bula de produto: Xolair®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10983362015&pIdAnexo=3005374 [acesso em 23 abr 2019]
- 16 - GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescents and adult patients. Diagnosis and Management. [homepage na internet] Disponível em: <https://ginasthma.org/wpcontent/uploads/2018/11/GINA-SA-FINAL-wms.pdf> [acesso em 18 fev 2019].
- 17 - Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium RespiMat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 May - Jun;6(3):923-35.e9.
- 18 - Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):367-76.

- 19 - Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1198-207.
- 20 - Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unseld A, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017 Jan 11;49(1). pii: 1601100.
- Schmidt O, Hamelmann E, Vogelberg C, Laki I, El Azzi G, Engel M, et al. Once-daily tiotropium Respimat® add-on therapy improves lung function in children with moderate symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2016;48 (Suppl. 60):PA4398.
- 21 - Szeffler SJ, Murphy K, Harper T, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1277-87.
- 22 - Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, Szeffler SJ, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:441-50.
- 23 - Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. . Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. (2012) 380:651-9. 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
- 24 - Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson JM, Price GR, Yancey WS, Ortega GH. Long-term safety and efficacy of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-centre, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016;38:2058-2070. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
- 25 - Zafari Z, Sadatsafavi M, Mark fitzgerald J. Cost-effectiveness of tiotropium versus omalizumab for uncontrolled allergic asthma in US. *Cost Eff Resour Alloc*. 2018;16:3.