

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ASMA

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Em 01/02/2010 foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados Medline/ Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Embase (<http://www.info.embase.com/>). A busca inicial no Medline/Pubmed com a expressão "asthma therapy"[Mesh] e com os limites "only items with links to full text, only items with links to free full text, only items with abstracts, Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Guideline, English, Core clinical journals, Systematic Reviews, MEDLINE, PubMed Central, All Adult: 19+ years, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, published in the last 10 years, Field: MeSH Major Topic" em humanos, gerou 620 artigos.

A busca no Embase com os limites "'asthma therapy' AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([article]/lim OR [review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-2000]/sd NOT [1-2-2010]/sd AND [2000-2010]/p" originou 95 artigos. As buscas adicionais in-

clúrfam os seguintes termos: "Asthma/Diagnosis"[Mesh], "Bronchodilators" [Mesh], "inhaled corticosteroids" [Mesh] e "Asthma/Drug Therapy"[Mesh].

Foi também realizada busca de meta-análises sobre intervenções em asma na Cochrane Library, tendo sido identificados 36 trabalhos. Diretrizes nacionais e internacionais de sociedades médicas envolvidas no tratamento da asma (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, American Thoracic Society, British Thoracic Society, Sociedade Respiratória Europeia, Conselho Australiano de Manejo da Asma e Iniciativa Global para a Asma (GINA) foram revisadas.

Foram revisados todos os artigos resultantes da análise, bem como as referências das diretrizes atuais. Foram também utilizados para elaboração do protocolo a base de dados UpToDate, versão 17.2, livros-texto de Pneumologia e artigos não indexados. A bibliografia de todas estas fontes também foi revisada na procura de artigos não encontrados nas buscas anteriores. Estudos que foram considerados inadequados do ponto de vista metodológico ou sem adequada aplicabilidade externa, que avaliaram intervenções terapêuticas sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que se mostraram inconclusivos ou que não resultaram em recomendações por outros fatores (resultados não reproduzidos, desfechos intermediários ou sem relevância clínica, efetividade não comprovada, medicina alternativa/complementar, intervenções intra-hospitalares) não foram citados.

2. INTRODUÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível(1,2). No Brasil, estima-se a prevalência da asma em torno de 10%. Estudo realizado nas cidades de Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre concluiu que 13,3% das crianças na faixa etária de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos eram asmáticas³. Conforme dados do DATASUS, em 2008 a asma foi a terceira causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações ao ano(2,4).

Apesar de serem apenas 5%-10% dos casos, pacientes com asma grave apresentam maior morbimortalidade relativa e são responsáveis por um consumo desproporcionalmente alto dos recursos de saúde em relação aos grupos de menor gravidade. Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais do que os asmáticos moderados(5-7).

3. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à Saúde (CID-10)

J45.0 Asma predominantemente alérgica

J45.1 Asma não alérgica

J45.8 Asma mista

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de asma se dá mediante a identificação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese e exame físico, acrescidos de avaliação funcional pulmonar sempre que possível. Outros diagnósticos devem ser adequadamente excluídos. A doença se caracteriza pelos seguintes achados clínicos:

À ANAMNESE

- sintomas recorrentes de obstrução das vias aéreas, como chiado no peito (sibilos), tosse, dificuldade para respirar e aperto no peito.

Estes sintomas podem:

- ocorrer/piorar à noite ou pela manhã ao despertar; OU
- ocorrer ou piorar com exercício, infecção respiratória, exposição a alérgenos/irritantes inalatórios (verificar o perfil ocupacional), mudanças climáticas, riso ou choro intensos, estresse ou ciclo menstrual.

AO EXAME FÍSICO

- sinais de obstrução das vias aéreas, como sibilos expiratórios, hiperexpansão pulmonar e tiragem intercostal.

Estes sinais podem ser:

- de rinite alérgica; OU

- de dermatite atópica/eczema.

O exame físico pode ser normal no período intercrises, o que não exclui o diagnóstico de asma.

À AVALIAÇÃO FUNCIONAL/LABORATORIAL

Os exames de função pulmonar informam sobre a intensidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade. A espirometria é útil para diagnóstico, monitorização clínica e avaliação da resposta ao tratamento. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós-broncodilatador é o melhor parâmetro espirométrico para avaliar mudanças a longo prazo na função pulmonar, sendo um indicador de progressão da doença. A medida do pico de fluxo expiratório (PFE) serve para avaliar a variabilidade da obstrução e auxilia a monitorização clínica e a detecção precoce de crises, especialmente em pacientes com baixa percepção dos sintomas de obstrução. É também útil no diagnóstico de asma ocupacional(1,2).

São considerados compatíveis com asma:

- espirometria (para pacientes com mais de 5 anos) demonstrando limitação ao fluxo aéreo de tipo obstrutivo, variável - VEF1/FVC abaixo de 80%, com reversibilidade (resposta significativa ao broncodilatador), definida por aumento do VEF1) acima de 7% em relação ao valor previsto e 200 ml em valor absoluto, após inalação de beta-2-agonista de curta ação (400 mcg de salbutamol/fenoterol, após 15 a 30 minutos). Em exacerbações não na asma grave, pode não haver reversibilidade. A espirometria pode ser normal no período intercrises;

- teste de hiper-responsividade brônquica - pode ser usado no processo diagnóstico, havendo suspeita clínica (sintomas compatíveis) e espirometria normal; deve ser realizado em serviços especializados.

A avaliação funcional pulmonar completa, incluindo volume e capacidade pulmonares, difusão pulmonar e curva fluxo-volume, deve ser realizada na presença de distúrbio ventilatório grave à espirometria, hipoxemia crônica ou ainda com manifestações clínicas desproporcionais ao grau de obstrução pela espirometria. Exames de função pulmonar devem ser realizados por profissionais devidamente capacitados, conforme diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia(8).

O diagnóstico diferencial no adulto inclui doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite aguda, fibrose cística, bronquiectasias, pneumonia eosinofílica, insuficiência cardíaca, obstrução de vias aéreas por corpo estranho ou tumor, doença do pâncreo, disfunção de prega vocal e síndrome de Churg-Strauss, entre outras. Quanto à DPOC, é recomendada a diferenciação diagnóstica sempre que possível, uma vez que diferenças fisiopatológicas, clínicas e prognósticas entre as doenças influenciam a escolha de medicamentos e seu tratamento a longo prazo(1). Para exclusão de outros diagnósticos conforme suspeita clínica, pode ser indicado exame radiológico simples de tórax.

Além dos critérios clínicos e funcionais, avaliação complementar deve ser feita para identificar fatores desencadeantes ou agravantes que influenciam a evolução, a tolerabilidade e a resposta ao tratamento. Eles incluem comorbidades, exposições a alérgenos/irritantes respiratórios, uso de medicamentos ou drogas ilícitas, hábitos e estilo de vida, condições socioeconômicas e situações especiais, como gestação e extremos de idade. Especial atenção será dada à ocorrência de rinosinusite, doença do refluxo gastroesofágico e polipose nasal. Rinite alérgica deve ser controlada. Intolerância ao ácido acetilsalicílico deve ser identificada. Aspergilose broncopulmonar alérgica deve ser considerada em pacientes com asma de difícil controle(9). A asma ocupacional deve ser pesquisada em adultos, e a anamnese incluirá a história ocupacional do paciente(1,10).

O status tabágico deve ser avaliado, pois o tabagismo ativo em asmáticos está associado a obstrução persistente de vias aéreas, perda acelerada de função pulmonar e redução na resposta aos corticosteroides. Aconselhamento antitabágico será dirigido a todos os asmáticos. Em adultos e idosos, fatores de risco cardiovascular serão avaliados, e obesidade e sedentarismo devem ser combatidos(1).

Em crianças com menos de 5 anos, várias condições podem se apresentar com sintomas obstrutivos de vias aéreas, frequentemente de caráter intermitente e transitórios, sendo recomendado um cuidadoso processo de diagnóstico diferencial a fim de se excluírem outros diagnósticos, como fibrose cística, malformações de vias aéreas, bronquiolite obliterante pós-infecciosa, aspiração de corpo estranho. Assim, nessa faixa etária o diagnóstico se faz basicamente por anamnese e exame físico detalhados, considerando a presença de fatores de risco para a doença. A partir dos 5 anos, provas de função pulmonar esforço-dependentes, essencialmente espirometria e pico de fluxo expiratório, passam a ter maior utilidade para diagnóstico e monitorização clínica(1,11).

A gravidade da asma é definida a partir de sintomas e de achados de função pulmonar (Tabela 1).

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA

Manifestações clínicas	Gravidade			
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas	2x/semana ou menos	Mais de 2x/semana, mas não diariamente	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	2x/semana ou menos	3-4x/mês	Mais de 1x/semana	Quase diários
Necessidade de beta-2-agonista adrenergico para alívio	2x/semana ou menos	Menos de 2x/semana	Diários	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Igual 1/ano ou nenhuma/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano
VEF(1) ou PFE	Igual ou maior de 80% do previsto	Igual ou maior de 80% do previsto	60%-80% do previsto	Igual ou menor de 60% do previsto
Variação VEF1 ou PFE	Abaixo de 20%	20%-30%	Acima de 30%	Acima de 30%

Classificar pelo critério de maior gravidade. Adaptado de: IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2006(1).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com 5 ou mais anos de idade que apresentarem sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico de asma, tendo sido excluídas outras causas de dispnéia, sibilância ou tosse recorrentes. A partir dos 5 anos de idade, a espirometria deve ser solicitada sempre que possível na avaliação inicial e, após, periodicamente, para monitorização clínica.

A adaptação para crianças de 2 a 5 anos pode ser realizada, conforme o item Casos Especiais: asma em pré-escolares.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com pelo menos 1 dos seguintes critérios:
- tabagismo atual, exceto para os impossibilitados de abandonar o vício por retardo mental ou doença psiquiátrica grave;
- predomínio de doença pulmonar obstrutiva crônica;
- hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos propostos.

7. CASOS ESPECIAIS

ASMA EM PRÉ-ESCOLARES (2 A 5 ANOS)

O fenótipo de sibilância associada a víruses tem caráter geralmente transitório, mas, em alguns casos, pode se comportar com a mesma gravidade da asma persistente. Crianças com sibilância fre-

quente (ao menos 4 episódios no ano anterior) e pelo menos 1 fator de risco maior (pais com asma no criança com dermatite atópica) ou 2 menores (rinite alérgica, eosinofilia ou sibilância na ausência de infecções virais) são consideradas de maior risco para o desenvolvimento de asma. Em pré-escolares de alto risco conforme estes critérios, corticosteroides inalatórios melhoram os sintomas e reduzem as exacerbações durante o tratamento, mas não há comprovação de que o uso regular nesta faixa etária previna o desenvolvimento de asma no futuro(11-13). Os beta-2-agonistas adrenérgicos de longa ação (B2LA) não têm comprovação de eficácia e segurança em pacientes com menos de 5 anos, de forma que seu uso não está recomendado. Especial atenção deve ser dada à técnica inalatória, verificando-se a indicação de uso de máscaras acopladas a espaçadores.

ASMA OCUPACIONAL

A anamnese deve incluir questões sobre exposição a agentes químicos, físicos e poeira orgânica a fim de identificar possíveis causas de asma ocupacional. O ambiente de trabalho pode desencadear ou agravar asma preexistente. Parecer de especialista em Medicina do Trabalho pode ser útil para melhor caracterização das exposições e definição de medidas visando reduzir os riscos ocupacionais. Do ponto de vista do tratamento medicamentoso, corticosteroides inalatórios são também a primeira escolha para asma persistente relacionada à ocupação(2).

ASMA EM GESTANTES

Em cerca de um terço das mulheres asmáticas ocorre piora dos sintomas na gestação. O tratamento da asma na gestação segue os mesmos princípios gerais, sendo os medicamentos convencionais (broncodilatadores beta-2-agonistas adrenérgicos e corticosteroides) considerados seguros. Os corticosteroides inalatórios são a primeira escolha para o tratamento da asma persistente também em gestantes(1,2,14).

8. TRATAMENTO

8.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

A educação do paciente é parte fundamental da terapêutica da asma e deve integrar todas as fases do atendimento ambulatorial e hospitalar. Devem-se levar em conta aspectos culturais, informações sobre a doença, incluindo medidas para redução da exposição aos fatores desencadeantes, e adoção de plano de auto-cuidado baseado na identificação precoce dos sintomas(1,15,16).

Em todos os casos, recomenda-se a redução da exposição a fatores desencadeantes, incluindo alérgenos/irritantes respiratórios (tabagismo) e medicamentos. A cada consulta, o paciente deve receber orientações sobre autocuidado, plano escrito para crises e agendamento para reconsulta conforme a gravidade apresentada (Tabelas 2 e 3).

8.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INICIAL

A base do tratamento medicamentoso da asma persistente, em consonância com o conhecimento atual da fisiopatologia, é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, também chamados controladores, sendo corticosteroides inalatórios os principais deles. Aos controladores se associam medicamentos de alívio, com efeito broncodilatador. A via inalatória é sempre preferida, para o que se faz necessário o treinamento dos pacientes quanto à utilização correta de dispositivos inalatórios. O ajuste da terapêutica deve visar o uso das menores doses necessárias para a obtenção do controle da doença, com isso reduzindo o potencial de efeitos adversos e os custos(1,2).

A conduta inicial para o paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença (Tabela 1), definida a partir do perfil de sintomas atual, histórico clínico e avaliação funcional.

Na asma intermitente, o tratamento medicamentoso é direcionado para o alívio imediato dos eventuais sintomas decorrentes de obstrução, indicando-se broncodilatadores de curta ação (BCA) para uso conforme a necessidade(17).

Na asma persistente, o tratamento medicamentoso volta-se para a supressão da inflamação. Para isso são usados medicamentos ditos controladores, sendo os corticosteroides inalatórios os melhores avaliados e com maior evidência de benefício para esse fim, tanto em adultos como em crianças. O uso regular de corticosteroide inalatório é eficaz para a redução de sintomas e exacerbações, bem como para a melhora da função pulmonar. Os BCAs são indicados para sintomas agudos, conforme a demanda. Casos não adequadamente controlados com a terapêutica inicial podem necessitar de associação de medicamentos(1, 18,19).

Nas crises moderadas e graves, além de BCA, recomenda-se um curso de corticoterapia oral para a obtenção do estado de controle e seguimento da terapêutica anti-inflamatória com corticosteroide inalatório(20). Indicação de atendimento hospitalar é feita com base na avaliação de gravidade e perfil de risco(1,2,19).

TABELA 2 - Tratamento da Asmg Conduta Inicial em Adultos e Adolescentes sem Tratamento Regular Prévio Adequado para a Gravidade

Classificação inicial da gravidade	Conduta medicamentosa	Conduta não medicamentosa
Intermitente	Beta-2-agonista adrenérgico de curta ação (B2CA) para alívio conforme necessidade.	Treinar técnica inalatória. Prescrever aerocâmaras conforme adequado; considerar espaçadores artesanais. <p>Explicar sinais de alerta (sintomas de piora, aumento do uso de medicamento de alívio).</p> <p>Dar atenção para efeitos adversos; informar doses máximas diárias. Fornecer programa escrito de autocuidado/plano para crises.</p>
Persistente		
Leve	Corticosteroide inalatório (CI) em dose média mais B2CA para alívio conforme demanda.	Todas as acima. Reforçar necessidade de uso regular diário de medicamento controlador.
Moderada	CI em doses média a alta associado a B2CA para alívio conforme demanda	Todas as acima mais inserção em Programa de Educação e <p>m Asma (PEA) em serviço especializado. Indicar acompanhamento co m especialista (pneumologista ou, em casos de asma alérgica, alergologista).</p>
Grave	CI em dose alta. Para alívio: B2CA. Se clinicamente estável, associar B2LA 1-2 x/dia. Se crise aguda ou instabilidade clínica, considerar curso de corticosteroide oral (aproximadamente 7 dias). Associar B2LA caso o controle volte a se deteriorar com a suspensão d o corticosteroide oral, assegurando-se o uso contínuo d e corticoterapia inalatória em dose adequada.	Todos as acima. Reavaliação médica em 3-4 semanas.
Exacerbação	Corticoterapia oral associada a broncodilatadores de curta ação; B2LA não devem ser usados para tratar crises com sinais de gravidade.	Avaliar sinais de gravidade e indicação de atendimento hospitalar.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A classificação de gravidade avaliada em uma consulta inicial pode ser modificada durante o acompanhamento, após a introdução de medidas terapêuticas. O conceito de controle leva em conta a evolução clínica e o tratamento necessário para remissão e estabilização dos sinais e sintomas(2,21,22).

A asma é dita controlada quando todos os seguintes são observados:

- não há sintomas diários (ou 2 ou menos/semana);
- não há limitações para atividades diárias (inclusive exercícios);

- não há sintomas noturnos ou despertares decorrentes de asma;

- não há necessidade de uso de medicamentos de alívio;
- não ocorrem exacerbações; e
- a função pulmonar é normal ou quase normal.

O controle é avaliado a cada retorno do paciente. Na ausência de controle, devem ser considerados má adesão, inadequação da técnica inalatória, presença de fatores agravantes, falta de percepção/atenção a sintomas ou mesmo diagnóstico equivocado. A má adesão foi apontada em estudo brasileiro como o principal fator contribuinte para a falta de controle de asmáticos graves, estando presente em 68% dos casos não controlados(10). A percepção de sintomas pelo paciente deve ser avaliada e discutida, pois tem efeito na adesão e na implementação de planos de autocuidado. Também a técnica de uso de dispositivos inalatórios, bem como a devida utilização de aerocâmaras ou espaçadores, quando indicados, são essenciais para o sucesso terapêutico. Assim, a técnica inalatória deve ser revista a cada retorno e ajustada sempre que necessário(22).

Após a análise de causas da falta do controle, julgando-se adequado proceder ao incremento da terapêutica, deve-se fazê-lo considerando as recomendações apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3 - Tratamento de Manutenção Baseado no Grau de Controle

Avaliação do controle	Conduta medicamentosa	Conduta não medicamentosa
Asma controlada	Manter o tratamento, considerar a redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses, iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos. Se corticosteroide inalatório (CI) associado com beta-2-agonista adrenérgico de longa ação (B2LA)(a), reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado; se CI em dose elevada, reduzir para dose média.	Reforçar aspectos de educação em asma. Monitorizar função pulmonar anualmente.*
Parcialmente controlada ou não controlada	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão/má técnica inalatória, iatrogenia,	Revisar adesão, técnica inalatória e tolerância ao tratamento. Identificar e tratar

		fatores desencadeantes ou agravantes. Antes de cada modificação terapêutica, avaliar
	exposição a fatores desencadeantes, etc.), aumentar a dose dos medicamentos controladores da seguinte forma: <ul style="list-style-type: none">- se CI isolado prévio, inicialmente considerar	
	aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até	qualidade de vida e relação risco-benefício. Inserir em PEA. Excluir outros
	5 anos*, ou na presença de sinais de elevada hiper-responsividade brônquica;	diagnósticos. Monitorizar função pulmonar. Monitorizar efeitos
	adicionar B2LA 1-2 x/dia; <ul style="list-style-type: none">- se CI associada a B2LA em esquema fixo e em doses adequadas, adicionar B2LA também para alívio(a), e considerar corticoterapia oral em dose mínima efetiva até o controle.	adversosc. Considerar acompanhamento psicológico e fisioterapia respiratória.
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação.	Na falta de controle durante 6 meses com terapêutica otimizada, encaminhar para serviço especializado. Avaliar sinais de gravidade e indicação de internação hospitalar. Reforçar aspectos de educação em asma. Monitorizar função pulmonar(b). Agendar reconsulta na alta.

* Ver Casos Especiais - Asma em pré-escolares; a. B2LA para alívio (adultos): 6 mcg de formoterol, não ultrapassando 40 mcg /dia. b. VEF(1);PFE; b. Espirometria no mínimo anualmente; considerar também medir o pico de fluxo expiratório matinal na asma grave; c. avaliação oftalmológica, glicemia e osteoporose em caso de uso de corticoterapia sistêmica prolongada; em crianças: monitorizar o crescimento. Adaptado de: Global Initiative for Asthma, 2008(1).

Em adultos, a adição de broncodilatador beta-2-agonista adrenérgico de longa ação (B2LA) como segundo medicamento controlador (segunda linha) produz melhora mais rápida da função pulmonar em pacientes com asma moderada não adequadamente controlada com doses baixas a médias de CI do que a duplicação da dose deste. O formoterol pode ser usado também para alívio, respeitada a dose máxima diária e assegurado o uso contínuo de corticoterapia inalatória.

A adaptação do paciente ao dispositivo inalatório também é determinante para a adesão e efetividade terapêutica. Após cada modificação no esquema, o controle obtido deve ser reavaliado em 4 a 6 semanas. A cada etapa, devem ser reavaliados o tipo, as doses, a eficácia e a tolerabilidade dos medicamentos prescritos anteriormente.

Obtido o controle por mais de 3 meses (ou 6 meses, em casos graves), procede-se à redução lenta e gradual das doses e dos medicamentos (reduzir primeiro os broncodilatadores e por último a dose do CI), mantendo-se o tratamento mínimo necessário para o controle(2). Na falta de controle após todos estes passos, devem ser considerados um curso de corticoterapia oral e encaminhamento do paciente a um especialista. Os casos com falta de controle após 6 meses de terapêutica otimizada ou com efeitos adversos que necessitem de modificação do tratamento devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma(23-26).

A seguir serão descritas as características dos medicamentos controladores e de alívio.

A) MEDICAMENTOS CONTROLADORES CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS (CI)

Os CIs são os mais eficazes anti-inflamatórios para tratar asma crônica sintomática em adultos e crianças(27). Estudos avaliando sua eficácia comparativamente com antileucotrienos na asma crônica em adultos e crianças, mostraram sua superioridade na melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, redução de sintomas diurnos e noturnos e necessidade de broncodilatadores de alívio(28, 29).

O benefício dos CIs na asma é considerado um efeito de classe. A curva de dose-resposta dos CI na asma apresenta um platô acima do qual incrementos na dose não resultam em melhora clínica ou funcional. Este platô não ocorre para efeitos adversos sistêmicos. O índice terapêutico começa a declinar a partir de um limiar de doses equivalentes a 400 mcg/dia de budesonida, em crianças, e a 800-1.000 mcg/dia de budesonida ou beclometasona e a 500 a 1.000 mcg/dia de fluticasona, em adultos(30-32). A deposição pulmonar dos corticosteroides é influenciada pelo dispositivo inalatório utilizado, pela técnica inalatória, pelo tipo de propelente (no caso dos aerossóis) e pelo tipo de corticosteroide. Pacientes com asma grave podem ter menor deposição pulmonar decorrente de obstrução de vias aéreas inferiores. Essa deposição é o principal determinante da biodisponibilidade sistêmica do fármaco, pois a absorção diretamente a partir do tecido pulmonar não sofre metabolismo hepático de primeira passagem(33). Assim sendo, não há evidência demonstrando superioridade de eficácia ou segurança da fluticasona em relação à beclometasona ou budesonida. Maior potência relativa não é sinônimo de maior eficácia clínica, havendo evidências de bom nível de que em doses equipotentes os corticostoides inalatórios são igualmente eficazes no controle da asma. Há evidências de que a fluticasona tem

maior risco de toxicidade (supressão adrenal) em relação a beclometasona e budesonida. A duplicidade terapêutica nas listas de medicamentos é considerada pouco racional, tendo sido selecionados dois representantes da classe, com efetividade clínica comprovada em todas as situações clínicas. O corticóide de alta potência escolhido é a budesonida, pois também permite dose única diária em asma leve, tem baixa biodisponibilidade sistêmica e é o corticóide inalatório mais estudado em gestantes.

CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS (CS)

Ao contrário dos casos de asma leve, pacientes com asma grave frequentemente necessitam de cursos de corticoterapia sistêmica e, em muitos casos, a adição de corticosteroide oral se faz necessária para obtenção de melhor controle. Corticosteroides por via oral, usados por curto período, podem também ser efetivos no tratamento de crises de rinite alérgica com intenso bloqueio nasal. Os CSs sistêmicos mais usados são prednisona e prednisolona, os quais apresentam meia-vida intermediária e menor potencial para efeitos adversos(2,34).

BETA-2-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE LONGA AÇÃO (B2LA)

Salmeterol e formoterol são agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, cujo efeito broncodilatador persiste por até 12 horas. Salmeterol é o mais seletivo de todos os beta-2-agonistas, dado ser o menos potente na estimulação dos receptores beta-1 cardíacos. Demora cerca de 20 minutos para iniciar a ação, não sendo usado no tratamento de dispneia aguda. Há evidências de que a associação de um B2LA de longa ação a um corticosteroide inalatório leva a um melhor controle dos sintomas na asma persistente do que a duplicação da dose do corticosteroide em pacientes mal controlados com corticoterapia inalatória em baixa ou média doses(18,35-38).

O maior volume de evidências em relação ao benefício dos B2LA na asma se origina de estudos que avaliaram seu desempenho como terapêutica de adição em pacientes ambulatoriais, clinicamente estáveis, sem controle sintomático adequado com a terapêutica anterior (principalmente corticosteroide inalatório em dose baixa a média). Assim, não se recomenda associar B2LA ao corticosteroide inalatório como terapêutica de primeira linha em pacientes portadores de asma persistente leve a moderada virgens de tratamento com CI(39).

Em asmáticos não controlados com corticosteroide inalatório, a adição de um B2LA mostrou-se mais eficaz do que a adição de inibidor de leucotrieno(40). Em adultos, formoterol mostrou-se efetivo quando utilizado também para alívio de sintomas, em esquema conforme necessidade, no tratamento ambulatorial de manutenção de asma persistente(41-43).

Estudos recentes apontam para maior risco de óbito de pacientes em uso de B2LA na asma, sendo que agências internacionais de farmacovigilância têm lançado repetidos alertas sobre o risco de aumento de gravidade das crises nos tratados com B2LA, especialmente naqueles sem corticoterapia inalatória associada. Isso reforça a importância da indicação judiciosa do medicamento(44,45).

B) MEDICAMENTOS DE ALÍVIO

BETA-2-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE CURTA AÇÃO (B2CA)

Os beta-2 adrenérgicos de curta ação são os fármacos de escolha para a reversão de broncoespasmo em crises de asma em adultos e crianças. Quando administrados por aerossol ou nebulização, levam à broncodilatação de início rápido, em 1-5 minutos, e o efeito terapêutico perdura por 2-6 horas. O uso de inaladores dosimétricos exige técnica inalatória adequada, que depende de coordenação da respiração com o disparo e prevê período de apneia de 10 segundos após a inalação. Dificuldades na execução da técnica são muito comuns; no entanto podem ser sobrepujadas em praticamente todos os casos, acoplando-se ao dispositivo uma aerocâmara de grande volume (em adultos 500-750 ml; em crianças com menos de 4 anos, cerca de 200 ml), permitindo inalação em volume corrente, isto é, sem necessidade de esforço ventilatório(1, 2, 46).

O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e a melhora ou estabilização da função pulmonar, o que pode ser atingido na maior parte dos casos, devendo o tratamento incluir medidas não medicamentosas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes), prescritas em todos os casos, e farmacoterapia, conforme indicado.

8.3 FÁRMACOS

Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 50 mcg, 200 mcg e 400 mcg e spray de 50 mcg e 250 mcg.

Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó

inalante ou aerossol bucal de 200 mcg.

Fenoterol: aerossol de 100 mcg.

Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.

Formoterol associado a budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 mcg /400 mcg e de 6 mcg /200 mcg.

Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.

Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg.

Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg.

Prednisolona: solução oral de 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona por ml).

8.4 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A) MEDICAMENTOS CONTROLADORES CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS (CI)

As faixas de doses diárias por fármaco estão apresentadas na Tabela 4. Na maioria dos casos, doses baixas a médias em esquema de administração única diária são suficientes para obtenção e manutenção do controle(47). No tratamento inicial da asma persistente leve a moderada, doses médias a altas devem ser empregadas, podendo budesonida ser administrada em dose única diária na asma leve. No tratamento inicial da asma persistente grave, especialmente se há evidência de intensa responsividade brônquica, recomendam-se doses médias a altas de corticosteroide inalatório, sendo em adultos o

equivalente ou superior a 800-1.200 mcg /dia de budesonida e, em menores de 12 anos, a metade dessa dose. Todos os fármacos devem ser usados ao menos duas vezes ao dia na asma moderada e grave(1,2).

Recomenda-se a administração de CI em aerossol dosimétrico com espaçador, a fim de reduzir a deposição oral e otimizar a inalação de partículas de tamanho adequado. Em pacientes com obstrução moderada a grave, pode ser útil administrar um broncodilatador de rápido início de ação 5-10 minutos antes de usar o corticosteroide inalatório. Titulação para a menor dose efetiva deve ser realizada após atingido o estado de controle e obtida estabilização por 3-6 meses. Geralmente, são necessárias 4 semanas de uso contínuo para que se alcance o melhor efeito com determinada dose de CI.

TABELA 4 - Doses Diárias Equipotentes de Glicocorticosteroides InalatóriosI

Fármaco	Dose mínima diária (em mcg)	Dose média diária (em mcg)	Dose máxima diária (em mcg) ²
Beclometasona	200 - 500	Mais de 500 - 1.000	Mais de 1.000 - 2.000
Budesonida*	200 - 400	Mais de 400 - 800	Mais de 800 - 1.600

1) Comparações baseadas em dados de eficácia.
2) Pacientes considerados para receber altas doses diárias, exceto para períodos curtos, devem ser encaminhados a especialista para avaliação de combinações alternativas de controle. Doses máximas estão associadas com aumento do risco de efeitos adversos sistêmicos quando em uso prolongado.
* Em casos de asma leve, pode ser usada em dose única diária.

Adaptado de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009I,48.

CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS (CS)

Para tratamento das crises, a dose de prednisona para adultos é de 40-60 mg/dia; para crianças, recomendam-se 1-2 mg/kg/dia de prednisolona. Quando indicado para crises, o corticosteroide deve ser iniciado prontamente, podendo a dose diária ser dividida em 2 a 3 tomadas. Corticosteroides orais, quando em uso prolongado, devem ser tomados preferencialmente pela manhã. Crianças com 40 kg ou mais seguem a mesma posologia do adultos(1,2). Não há necessidade de redução escalonada se o uso for por até 7 dias.

BETA-2-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE LONGA AÇÃO (B2LA)

Salmeterol está disponível em apresentação isolada em spray e pó inalante. Formoterol está disponível como pó inalante isolado ou em associação (budesonida ou beclometasona). A dose padrão de salmeterol para tratamento de manutenção para adultos é de 50 mcg por via inalatória, 2 vezes ao dia, enquanto a do formoterol é 12-24 mcg, 2 vezes ao dia.

Não se recomenda o tratamento contínuo da asma persistente com beta-2-agonistas de longa ação isolados, isto é, sem corticoterapia inalatória associada.

B) MEDICAMENTOS DE ALÍVIO

BETA-2-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE CURTA AÇÃO (B2CA)

Para alívio de broncoespasmo agudo, devem ser utilizados 100-200 mcg (1-2 jatos), a cada 20 minutos, em 1 ou 2 doses. Para prevenção de broncoespasmo no exercício (adultos) ou exposição inevitável a alérgeno, recomendam-se 200 mcg antes da exposição. Em exacerbações de moderadas a graves, recomendam-se 4 jatos (400 mcg; aerossol dosado com aerocâmara) de salbutamol (ou equivalente) a cada 10 minutos, ou 8 jatos a cada 20 minutos, por até 4 horas; após, a cada 1 a 4 horas conforme necessário. Alternativamente, pode ser realizada nebulização com 2,5-5 mg a cada 20 minutos por 3 doses ou 2,5-10 mg a cada uma a 4 horas, conforme evolução. Em crianças, a nebulização pode ser realizada com 22, 5-30 mcg (até 9 jatos por dose, aerossol com aerocâmara) ou 0,15 mg/kg (máximo 5 mg) a cada 20 minutos e, após, conforme reavaliação clínica. Esquemas de tratamento de crises moderadas a graves devem ser usados sob supervisão médica(46).

DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

Medicamentos inalatórios para o tratamento da asma estão disponíveis no mercado em várias apresentações, incluindo soluções para nebulização (corticosteroides e broncodilatadores de curta ação) e dispositivos dosimétricos. Estes incluem os aerossóis pressurizados e os inaladores de pó seco e são considerados de escolha no tratamento da asma, dadas as vantagens sobre a nebulização no que se refere ao potencial para efeitos adversos, facilidade de higienização e portabilidade, entre outros. A escolha do inalador deve levar em conta a idade, a adaptação do paciente e os custos(33).

Os aerossóis pressurizados (sprays) são os inaladores dosimetrados mais usados. Contêm na sua formulação um propelente, tradicionalmente o CFC, que recentemente vem sendo substituído pelo HFA, conforme resoluções do Protocolo de Montreal para redução de danos à camada de ozônio. Até janeiro de 2011, todos os inaladores pressurizados deverão ser comercializados no Brasil com propelente HFA. Algumas formulações com HFA (solução) ocasionam aumento da deposição pulmonar do fármaco, sendo necessária a redução de dose na mudança de dispositivo. A utilização de inaladores HFA não descarta a necessidade de espaçadores, especialmente quando são usadas doses médias e altas de corticosteróides(49).

O uso de um dispositivo único associando corticosteroide e broncodilatador de longa ação tem a desvantagem de dificultar a titulação de dose de cada componente isoladamente.

Inaladores de pó são acionados pela inspiração. Não são recomendados para crianças com menos de 6 anos nem para casos com sinais de insuficiência ventilatória aguda grave, pois exigem fluxo inspiratório mínimo (geralmente acima de 60 l/min) para disparo do mecanismo e desagregação das partículas do fármaco. Proporcionam deposição pulmonar semelhante à dos aerossóis dosimétricos, quando estes são usados com aerocâmara, de forma que uma equivalência de dose 1:1 pode ser utilizada na mudança de dispositivo, preservado o mesmo fármaco(33).

Ciclesonida apresenta maior custo e não demonstrou benefício clinicamente significativo em termos de eficácia e segurança em relação às alternativas anteriormente disponíveis, sendo o principal benefício a redução de efeitos adversos locais. No entanto, não dispensa o uso de espaçadores.

Inibidores de leucotrienos são menos eficazes e mais onerosos do que corticosteroides inalatórios no controle da asma; portanto seu uso não está recomendado.

8.5. TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A duração do tratamento da asma é imprevisível. Recomenda-se o ajuste do medicamento preventivo para dose mínima efetiva conforme o estado de controle e os resultados de provas da função pulmonar.

8.6. BENEFÍCIOS ESPERADOS

São esperados controle dos sintomas, melhora da qualidade de vida, normalização ou estabilização da função pulmonar, redução do absenteísmo escolar e ao trabalho e redução da utilização de serviços de saúde.

9. MONITORIZAÇÃO

O máximo efeito terapêutico da corticoterapia inalatória ocorre após 4-6 semanas de uso regular. Pacientes com asma devem ser reavaliados a cada 1-6 meses, conforme o estado de controle. A cada retorno, devem-se avaliar a adesão e a tolerância ao tratamento, a ocorrência de sintomas e a função pulmonar. Recomenda-se a realização de espirometria a cada ano, para avaliar a manutenção da função pulmonar; porém asmáticos graves necessitam de avaliações de função pulmonar mais frequentes, pelo menos semestralmente(1,2). A necessidade de aumento do uso de medicamentos de alívio e de cursos repetidos ou contínuos de corticoterapia oral indica deterioração do controle da asma, devendo tais situações ser identificadas nas consultas de acompanhamento.

Aspectos de educação sobre a asma e habilidades de autocuidado devem ser reforçados a cada oportunidade. Asmáticos graves ou com dificuldade de controle da doença devem ter acompanhamento por especialista (pneumologista de adultos ou pediátrico).

9.1 EFEITOS ADVERSOS

CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS

Os efeitos adversos locais da corticoterapia inalatória são relacionados a doses, duração do uso e tipo de dispositivo inalatório. A Tabela 5 apresenta os principais efeitos adversos e as respectivas medidas preventivas.

Efeito adverso	Prevenção e cuidado	Observações
Candídiase oral	Usar aerocâmara; lavar a boca.	Placas esbranquiçadas dolorosas.
Rouquidão	Revisar a dose, usar inaladores de pó.	Decorrente de miopatia dos músculos da laringe; dependente de dose; não prevenível por espaçador.
Tosse	Usar aerocâmara; considerar inalador de pó.	Mais frequente com aerossol dosimétrico (propelente) ou inaladores com excipiente lactose. Avaliar broncoespasmo.
Efeito <i>freon</i>	Usar aerocâmara e inalador de pó.	Relacionado ao propelente.
Irritação na garganta	Usar aerocâmara; considerar dispositivo de pó.	Avaliar possibilidade de candídiase.

O risco de efeitos adversos sistêmicos (supressão do eixo hipófise-suprarrenal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne, catarata, hipertensão arterial sistêmica, retardo de crescimento em crianças) aumenta com a dose e o tempo de uso. Os dados disponíveis sugerem que doses menores de 400 mcg /dia para crianças e menores de 800 mcg/dia de budesonida para adultos são consideradas seguras ou de pouco risco para supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Em mulheres pós-menopáusicas, especialmente se usadas doses maiores de 800 mcg/dia de budesonida, medidas medicamentosas devem ser consideradas para prevenção de osteoporose (ver protocolo do Ministério da Saúde). Há evidências de que, apesar de redução transitória na velocidade de crescimento, a altura final de crianças asmáticas tratadas por longos períodos com corticosteroide inalatório não resta comprometida.

CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS

Efeitos adversos são proporcionais à dose e ao tempo de uso, e incluem hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, alterações do estado mental, depressão, miopatia, supressão adrenal, osteoporose, estrias, fragilidade capilar, telangiectasias, acne, leucocitose, glaucoma, catarata subcapsular, tuberculose e estrongiloidíase sistêmica. Suspensão abrupta após uso prolongado (mais de 3 semanas) de doses superiores às fisiológicas (cerca de 7,5 mg de prednisolona ou equivalente) pode levar a insuficiência adrenal, caracterizada por fraqueza, hipopotassemia, hipotensão, dor abdominal e risco de morte(50). Se indicada corticoterapia oral crônica, sequelas radiológicas de tuberculose e risco de reativação devem ser avaliados.

Em tratamentos de até 3 semanas, com doses de até 40 mg/dia (adultos), a suspensão abrupta acarreta baixo risco de insuficiência adrenal, mas pacientes que recebem cursos repetidos de corticosteroides devem ser adequadamente avaliados quanto ao esquema de suspensão. Se a duração for superior a 3 semanas, a redução deve ser gradual até a dose equivalente a 7,5 mg/dia de prednisolona. A partir daí, a redução deve ser mais lenta a fim de permitir a recuperação da função adrenal. Em situações de doença aguda ou trauma grave, considerados de risco para o desenvolvimento do quadro, recomenda-se a administração de dose de estresse de corticosteróides(21).

Pacientes em uso crônico devem ser avaliados periodicamente para o risco de osteoporose, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas estabelecido pelo Ministério da Saúde.

BRONCODILATADORES DE CURTA AÇÃO

Os efeitos mais comuns são tremores, cefaleia e taquicardia. Os mais incomuns incluem palpitações, câibras e irritação na boca e na garganta. Um efeito raro é hipopotassemia. Os muito raros incluem arritmias cardíacas, broncoespasmo paradoxo, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade(50).

BRONCODILATADORES DE LONGA AÇÃO

Os efeitos adversos comuns do salmeterol (1%-10% dos casos) são tremores, cefaleia, palpitações, câibras. Os incomuns são rash e taquicardia. São efeitos muito raros reações anafiláticas, hiper-glicemia, artralgias, arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles, irritação orofaríngea e broncoespasmo paradoxo. Tremor e cefaleia tendem a ser transitórios e melhoram com a continuidade do tratamento. O tremor, assim como a taquicardia, é mais comum se as doses forem superiores a 50 µg 2 vezes ao dia.

Os efeitos adversos comuns do formoterol (1%-10% dos casos) são tremores, cefaleia, palpitações, câibras. Os incomuns são broncoespasmo, irritação da garganta, taquicardia, edema periférico, tontura, alteração de paladar, distúrbios psiquiátricos. São muito raras reações de hipersensibilidade, náusea, hiper-glicemia, hipopotassemia, artralgias e arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Pacientes com asma parcialmente controlada, não controlada ou exacerbada devem consultar especialista e, especialmente os casos das duas últimas condições, ser atendidos em serviços especializados em Pneumologia, para adequado diagnóstico, e inclusão no protocolo de tratamento.

Ressalta-se a importância da monitorização do tratamento destes pacientes pela morbidade associada à doença e necessidade de controle dos efeitos adversos dos medicamentos. Avaliação contínua da adesão e da resposta ao tratamento deve ser realizada por equipe multidisciplinar. A realização de exames conforme indicados em Critérios de Inclusão no Protocolo é fundamental para dispensação dos medicamentos. Recomenda-se adoção de taxa de dispensação mensal de corticoterapia inalatória/pacientes cadastrados como indicador de eficiência.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia. Iv Diretrizes Brasileiras No Manejo Da Asma J Bras Pneumol 2006;32:S447-S74.
- Solé D, Wandalsen Gf, Camelo-Nunes Ic, Naspitz Ck, Isaac - Brazilian Group. Prevalence Of Symptoms Of Asthma, Rhinitis, And Atopic Eczema Among Brazilian Children And Adolescents Identified By The International Study Of Asthma And Allergies In Childhood (Isaac) - Phase 3. J Pediatr 2006;82:341-6.
- Datusus [Homepage Internet]. Ministerio Da Saúde - Br. (Accessed 10/03/2010, At Www.Datusus.Gov.Br.)
- Jardim Jr. Pharmacological Economics And Asthma Treatment. J Bras Pneumol 2007;33:IV-VI.
- Ponte E, Franco Ra, Souza-Machado C, Cruz Aa. 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.
- Serra-Batllés J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bruges J. Costs Of Asthma According To The Degree Of Severity. Eur Respir J 1998;12:1322-6.
- Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia. Diretrizes Para Testes De Função Pulmonar. Jornal Brasileiro De Pneumologia 2002;28.
- Mascia K, Haselkorn T, Deniz Ym, Miller Dp, Bleecker Er, Borish L. Aspirin Sensitivity And Severity Of Asthma: Evidence For Irreversible Airway Obstruction In Patients With Severe Or Difficult-To-Treat Asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;116:970-5.
- Araújo Acs, Ferraz E., Borges M.C., Terra Filho J., Vianna E. O. Investigação De Fatores Relacionados A Asma De Difícil Controle. J Brasil Pneumol 2007;33:495-501.
- Banasiak Nc. Childhood Asthma Practice Guideline Part Three: Update Of The 2007 National Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Asthma. The National Asthma Education And Prevention Program. J Pediatr Health Care 2009;23:59-61.
- Fischer Gb, Camargos Pa. Paediatric Asthma Management In Developing Countries. Paediatr Respir Rev 2002;3:285-91.
- Guilbert Tw, Morgan Wj, Zeiger Rs, Et Al. Long-Term Inhaled Corticosteroids In Preschool Children At High Risk For Asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97.
- Murphy Ve, Gibson Pg, Smith R, Clifton Vi. Asthma During Pregnancy: Mechanisms And Treatment Implications. Eur Respir J 2005;25:731-50.
- Gibson Pg, Powell H, Coughlan J, Et Al. Limited (Information Only) Patient Education Programs For Adults With Asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002:Cd001005.

16. Gibson Pg, Ram Fs, Powell H. Asthma Education. Respir Med 2003;97:1036-44.

17. Walters Eh, Walters J. Inhaled Short Acting Beta2-Agonist Use In Asthma: Regular Vs As Needed Treatment. Cochrane Database Syst Rev 2000:Cd001285.

18. Adachi M, Kohno Y, Minoguchi K. Step-Down And Step-Up Therapy In Moderate Persistent Asthma. Int Arch Allergy Immunol 2001;124:414-6.

19. Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes Pj. Add-On Therapy Options In Asthma Not Adequately Controlled By Inhaled Corticosteroids: A Comprehensive Review. Respir Res 2004;5:17.

20. Schuh S, Willan Ar, Stephens D, Dick Pt, Coates A. Can Montelukast Shorten Prednisolone Therapy In Children With Mild To Moderate Acute Asthma? A Randomized Controlled Trial. J Pediatr 2009;155:795-800.

21. Australia. Nac. Asthma Management Handbook 2006: National Asthma Council Australia Ltd. Acn 058 044 634; 2006.

22. Reddel Hk, Taylor Dr, Bateman Ed, Et Al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control And Exacerbations: Standardizing Endpoints For Clinical Asthma Trials And Clinical Practice. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:59-99.

23. Abramson Mj, Puy Rm, Weiner Jm. Allergen Immunotherapy For Asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003:Cd001186.

24. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Et Al. Benefits Of Omalizumab As Add-On Therapy In Patients With Severe Persistent Asthma Who Are Inadequately Controlled Despite Best Available Therapy (Gina 2002 Step 4 Treatment): Innovate. Allergy 2005;60:309-16.

25. Krishnan Ja, Gould M. Omalizumab For Severe Allergic Asthma: Dollars And Sense. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1015-7.

26. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson Tj, Walters Eh. Anti-Ige For Chronic Asthma In Adults And Children. Cochrane Database Syst Rev 2006:Cd003559.

27. Adams Np, Bestall Bj, Malouf R, Lasserson Tj, Jones Pw. Inhaled Beclomethasone Versus Placebo For Chronic Asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005:Cd002738.

28. Ducharme F.M.; Disalvio F. Anti-Leukotriene Agents Compared To Inhaled Corticosteroids In The Management Of Recurrent And/Or Chronic Asthma In Adults And Children. In: Cochrane Database Of Systematic Reviews [Internet]. In: Cochrane Database Of Systematic Review: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.

29. Robinson Ds, Campbell D, Barnes Pj. Addition Of Leukotriene Antagonists To Therapy In Chronic Persistent Asthma: A Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Lancet 2001;357:2007-11.

30. Manning P, Gibson Pg, Lasserson Tj. Ciclesonide Versus Other Inhaled Steroids For Chronic Asthma In Children And Adults. Cochrane Database Syst Rev 2008:Cd007031.

31. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical Dose-Response Relationship Of Fluticasone Propionate In Adults With Asthma. Thorax 2004;59:16-20.

32. Nielsen Lp, Dahl R. Therapeutic Ratio Of Inhaled Corticosteroids In Adult Asthma. A Dose-Range Comparison Between Fluticasone Propionate And Budesonide, Measuring Their Effect On Bronchial Hyperresponsiveness And Adrenal Cortex Function. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2053-7.

33. 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.

34. Fuchs Sc, Faccin Cs, Fischer Gb. Asma. In: Duncan Bs, Mi., Ed. Medicina Ambulatorial: Conduas De Medicina Ambulatorial Baseadas Em Evidências. 3a. Ed. Porto Alegre: Artmed; 2004:753-69.

35. Condem Jj, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The Addition Of Salmeterol To Fluticasone Propionate Versus Increasing The Dose Of Fluticasone Propionate In Patients With Persistent Asthma. Salmeterol Study Group. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:383-9.

36. 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.

37. Greenstone Ir, Ni Chroinin Mn, Masse V, Et Al. Combination Of Inhaled Long-Acting Beta2-Agonists And Inhaled Steroids Versus Higher Dose Of Inhaled Steroids In Children And Adults With Persistent Asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005:Cd005533.

38. Van Noord Ja, Schreurs Aj, Mol Sj, Mulder Pg. Addition Of Salmeterol Versus Doubling The Dose Of Fluticasone Propionate In Patients With Mild To Moderate Asthma. Thorax 1999;54:207-12.

39. 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-Naive Adults And Children. Cochrane Database Syst Rev 2009:Cd005307.

40. Ducharme Fm, Lasserson Tj, Cates Cj. Long-Acting Beta2-Agonists Versus Anti-Leukotrienes As Add-On Therapy To Inhaled Corticosteroids For Chronic Asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006:Cd003137.

41. Ni Chroinin M, Greenstone Ir, Danish A, Et Al. Long-Acting Beta2-Agonists Versus Placebo In Addition To Inhaled Corticosteroids In Children And Adults With Chronic Asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005:Cd005535.

42. Nightingale Ja, Rogers Df, Barnes Pj. Comparison Of The Effects Of Salmeterol And Formoterol In Patients With Severe Asthma. Chest 2002;121:1401-6.

43. O'byrne Pm, Bisgaard H, Godard Pp, Et Al. Budesonide/Formoterol Combination Therapy As Both Maintenance And Reliever Medication In Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:129-36.

44. Jackson Cm, Lipworth B. Benefit-Risk Assessment Of Long-Acting Beta2-Agonists In Asthma. Drug Saf 2004;27:243-70.

45. Salpeter Sr, Wall Aj, Buckley Ns. Long-Acting Beta-Agonists With And Without Inhaled Corticosteroids And Catastrophic Asthma Events. Am J Med;123:322-8 E2.

46. Fanta C.H. Bbs, Hollingsworth H. . Treatment Of Acute Exacerbations Of Asthma In Adults In: Uptodate; 2009.

47. Powell H, Gibson Pg. High Dose Versus Low Dose Inhaled Corticosteroid As Initial Starting Dose For Asthma In Adults And Children. Cochrane Database Syst Rev 2004:Cd004109.

48. Global Initiative For Asthma (Gina) [Homepage In The Internet]. 2008. (Accessed 25/02/2010, At Http://Www.Ginasthma.Org.)

49. Busse Ww, Chervinsky P, Condem 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.

50. Brunton Lll, J.S. And Parker, K.L. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 11 Ed. New York: Macgraw Hill; 2006.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

BECLOMETASONA, BUDESONIDA, FENOTEROL, FORMOTEROL, SALBUTAMOL E SALMETEROL.

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de BECLOMETASONA, BUDESONIDA, FENOTEROL, FORMOTEROL, SALBUTAMOL E SALMETEROL, indicados para o tratamento da ASMA.

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

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

- controle dos sintomas;
- melhora da qualidade de vida;
- normalização ou estabilização da função pulmonar.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes medicamentos:

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

- efeitos 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, alergias de pele, palpitação, taquicardia, dor abdominal, vertigem, tontura, ganho de peso; efeitos adversos mais raros: náuseas, 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);

- efeitos adversos do fenoterol, formoterol, salbutamol e salmeterol: ansiedade, agitação, insônia, náuseas, vômitos, dores abdominais, prisão de ventre, tonturas, dores de cabeça, diminuição dos níveis de potássio no sangue, tremores, palpitações, tosse, respiração curta, alergias de pele, 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 mãos, cansaço, infecções do trato respiratório, falta de ar, insônia, depressão, dor de dente, alteração do ciclo menstrual e problemas de visão;

o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

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

O meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- () beclometasona
- () budesonida
- () fenoterol
- () formoterol
- () salbutamol
- () salmeterol

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:		

OBSERVAÇÃO: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.