



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA - UFDPar
CURSO DE MEDICINA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II**

IRLES CAROLINE VASCONCELOS DAMASCENA

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NA ASMA EM
ADULTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Parnaíba
2025

IRLES CAROLINE VASCONCELOS DAMASCENA

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NA ASMA EM
ADULTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, como
requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel
em Medicina.

Orientador: Prof(a). Nayze Lucena Sangreman Aldeman.

Parnaíba
2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade Federal do Delta do Parnaíba

D155a Damascena, Irles Caroline Vasconcelos

Análise comparativa dos fármacos utilizados na asma em adultos: uma revisão integrativa [recurso eletrônico] / Irles Caroline Vasconcelos Damascena. – 2025.
34 f.

TCC (Bacharelado em Medicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2025.
Orientação: Profa. Nayze Lucena Sangreman Aldeman.

1. Asma. 2. Fármacos. 3. Tratamento. I. Título.

CDD: 615.5

Com gratidão, dedico este trabalho a todos que estiveram ao meu lado durante minha jornada neste curso. Obrigada a todos os docentes que sempre me ensinaram; aos meus amigos que me acolheram; à minha família pelo amor incondicional; e à Deus por sempre me amparar e me conceder força e determinação.

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos a todos que direta ou indiretamente contribuíram com minha trajetória acadêmica. Todos tiveram seu papel nesse trabalho. Meu muito obrigada!

Um agradecimento especial ao meu pai, Jucelino, que sempre acreditou no meu potencial e me inspirou a buscar por mais. À minha mãe, Célia, que sempre foi forte e cuidadora, e esteve comigo em todos os momentos. Aos meus irmãos, que foram exemplo, cada um do seu modo; ao Maycon, que constantemente me inspirou com sua arte de cuidar tão bem de seus pacientes; à Mara, que zela por todos com tanto carinho em sua vida; e à minha irmã de coração, Yanna, que permanentemente me inspirou na escrita e na força, você é minha guerreira preferida. Agradeço a toda a minha família, que acreditou e ainda acredita em mim e apoia o meu sonho.

Além disso, desejo expressar meus sentimentos de gratidão à minha segunda família, meus amigos. Em especial ao grupo cursinho off, com a Thalyta, Bárbara, Jaqueline e Amós, os quais estão comigo desde os primórdios e me apoiam em todas as fases da vida. À minha segunda família de Parnaíba: Eliza, Débora, Isabella, Lima Verde, Davi, Alissa, Marcos, Ramon, Ivy, entre tantos outros que estiveram comigo nessa caminhada, vocês mostraram o que é um lar longe de casa.

À minha orientadora, Dra. Nayze, registro meu sincero agradecimento por sua constante paciência, condução assertiva e pelo exemplo inspirador de comprometimento com a ciência e a medicina. Sua orientação e apoio foram essenciais para que eu superasse os desafios e avançasse neste trabalho.

Agradeço à Deus, que esteve comigo e me guiou nessa caminhada, me deu forças para que meus objetivos fossem alcançados, saúde e determinação para ultrapassar os obstáculos ao longo do caminho.

Por fim, minha gratidão ao rumo que a vida tem seguido e, principalmente, a quem está envolvido. Sinto que cada dia parece melhor que o anterior, e penso que esse é o sentido do viver. Que seja leve, único, calmo, alegre e sensacional.

*“Depois do medo, vem o mundo.”
(Clarice Lispector)*

RESUMO

INTRODUÇÃO: A asma figura entre as enfermidades mais prevalentes na prática clínica, presente em aproximadamente 10% da população brasileira. Geralmente, caracteriza-se pela inflamação crônica e hiper-responsividade das vias aéreas inferiores, manifestando limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou mediante tratamento, e sintomas clássicos como sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse. Esses sintomas podem ser controlados com tratamentos farmacológicos e medidas ambientais. Apesar disso, a limitação do fluxo aéreo pode persistir e ocasionar prejuízos permanentes da função pulmonar, caso as crises sejam tratadas de forma insuficiente ou inadequada. **OBJETIVO:** A presente pesquisa tem como objetivo comparar os tratamentos medicamentosos disponíveis para a asma em adultos, visando a abordagem das crises e o tratamento de manutenção, comparando posologias clássicas e novas, além de discutir atualizações de manejo para a doença. **METODOLOGIA:** Pesquisa de revisão bibliográfica integrativa, a qual teve como base a busca de artigos na íntegra, publicados entre os anos de 2019 a 2025 nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e LILACS, utilizando-se os descritores: “asma” e “fármacos”. Além disso, foram consultadas as edições dos anos 2000 até 2025 do protocolo GINA (*Global Initiative for Asthma*). **RESULTADOS:** A análise comparativa demonstrou avanços importantes na eficácia e segurança das terapias disponíveis. Os corticosteroides inalatórios permanecem como base do tratamento; a associação com broncodilatadores de longa duração mostrou superioridade no controle da doença; os antagonistas muscarínicos (LAMA) e os imunobiológicos ampliaram as opções terapêuticas em casos graves; e terapias complementares vêm sendo incorporadas em situações específicas. **CONCLUSÃO:** A escolha do tratamento deve ser personalizada para cada paciente, e as opções terapêuticas devem ser constantemente aprimoradas para melhor controle da inflamação e prevenção de exacerbações, em uma abordagem baseada em evidências.

Palavras-chave: Asma. Tratamento Farmacológico. Doença Crônica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Asthma is a very prevalent conditions in clinical practice, affecting approximately 10% of the Brazilian population. It is generally characterized by chronic inflammation and hyperresponsiveness of the lower airways, leading to variable airflow limitation that could be tratable ou spontaneously reversible, and classic symptoms are wheezing, dyspnea, chest tightness, and coughing. These symptoms can be controlled with pharmacological treatments and environmental measures. However, airflow limitation may persist and result in permanent lung function impairment if exacerbations are inadequately or insufficiently treated. **OBJECTIVE:** This research aims to compare the pharmacological treatments available for asthma in adults, addressing both exacerbation management and maintenance therapy, comparing classical and new dosages, and discussing updated disease management approaches. **METHODOLOGY:** An integrative literature review was conducted, based on full-text articles published between 2019 and 2025 in the following databases: PubMed, SciELO, and LILACS, using the descriptors: "asthma" and "drugs." Additionally, editions of the GINA (Global Initiative for Asthma) guidelines from 2000 to 2025 were consulted. **RESULTS:** The comparative analysis showed significant advances in the efficacy and safety of available therapies. Inhaled corticosteroids remain the base of treatment; their combination with long-acting bronchodilators has proven superior in disease control; muscarinic antagonists (LAMA) and biologics have expanded therapeutic options for severe cases; and complementary therapies have been incorporated in specific situations. **CONCLUSION:** Treatment choice should be personalized for each patient, and therapeutic options must be continuously improved to better control inflammation and prevent exacerbations, following an evidence-based approach.

KEYWORDS: Asthma. Pharmacological Treatment. Chronic Disease.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	REFERENCIAL TEÓRICO	6
	2.1 Asma em Adultos	6
	2.2 Fármacos Disponíveis	7
	2.3 Manejo do Adulto com Asma	8
3	JUSTIFICATIVA	10
4	OBJETIVOS	11
5	METODOLOGIA.....	11
6	RESULTADOS	12
7	DISCUSSÃO	21
	7.1 Eficácia Clínica dos Fármacos Tradicionais	21
	7.2 Terapias Complementares	23
	7.3 Evolução das Diretrizes GINA (2000–2025)	25
8	CONCLUSÃO.....	27
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

1. INTRODUÇÃO

A asma figura entre as enfermidades mais prevalentes encontradas na prática clínica, atingindo tanto adultos quanto crianças. Segundo dados da Iniciativa Global para a Asma (GINA), essa condição afeta aproximadamente 300 milhões de indivíduos em escala global. Prevalências de asma em alguns países, incluindo o Brasil, podem exceder 10% da população respectiva (Ramos *et al.* 2021).

A asma é uma afecção heterogênea, geralmente caracterizada pela inflamatória crônica e hiper-responsividade das vias aéreas inferiores. Ela se manifesta por uma limitação variável ao fluxo aéreo, comprovado por espirometria em 90% dos casos (GINA, 2024) e reversível espontaneamente ou mediante tratamento, e por sintomas incluem história de episódios recorrentes de sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse. Estes sintomas asmáticos podem ser controlados com tratamentos farmacológicos e medidas ambientais, porém a limitação do fluxo aéreo geralmente continua persistente em todo o curso da doença, mesmo quando os demais sintomas estão sob controle (GINA, 2024). A asfixia decorrente de crises asmáticas figura como a principal causa de óbito relacionado à asma, frequentemente associada ao sub-reconhecimento da gravidade da crise e ao tratamento insuficiente ou inadequado da agudização dessa doença (Ruangsomboon *et al.* 2021).

Além disso, as crises asmáticas podem levar a repetidos episódios de hiper-responsividade das vias aéreas, resultando em remodelamento brônquico, hiperplasia das células caliciformes produtoras de muco, maior permeabilidade dos vasos pulmonares e consequente edema crônico, entre outras alterações que prejudicam a função pulmonar (Esposito, 2022).

Diante do cenário exposto, é de suma importância o tratamento medicamentoso adequado, visto que ele vis não apenas a correção e a cessação dos episódios agudos, mas também o alcance de resultados normais em espirometria e capacidade de exercício. Além disso, busca a redução do risco futuro de exacerbações, a prevenção de perda da função pulmonar e da minimização de efeitos adversos do uso crônico de medicamentos de manutenção para asma.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Asma em Adultos

O diagnóstico de asma em adultos baseia-se na história de padrões de sintomas característicos – sibilo, dispneia, dor torácica, ou tosse – e na evidência de limitação do fluxo respiratório documentada (Tabalipa e Silva, 2012). Entretanto, é importante notar que, segundo o GINA (2024), em aproximadamente 90% dos casos de asma, a prova broncodilatadora é positiva. Isso significa um aumento de 200ml ou 12% do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) após uso do broncodilatador, não sendo necessárias provas de confirmação para iniciar o tratamento se o paciente apresentar sintomas graves e um histórico clínico compatível (Li *et al.* 2022).

A asma em adultos se manifesta por meio de vários fenótipos distintos. Entre eles, destaca-se: a) asma alérgica, sendo o mais reconhecível, muito comum em fumantes; b) não alérgica; e c) asma “tardia” ou “de início na vida adulta” – geralmente em mulheres, não alérgicas, comumente refratárias à corticoterapia, com limitação persistente das vias aéreas, sendo característica de obesos, entre outras. Vale ressaltar um fenótipo comum, caracterizado pela limitação persistente das vias aéreas, causada pela prolongação do tempo de doença que torna os danos persistentes ou irreversíveis. Porém, aproximadamente 16% dos adultos com diagnóstico recente de asma vá apresentar completa remissão clínica (sem sintomas ou remédios para asma em um ano) nos próximos cinco anos, se tiverem o tratamento adequado (GINA 2024).

A asma mal controlada está associada à maior variabilidade na função pulmonar, podendo levar à exacerbação da doença, definida por Ruangsomboon *et al.* (2021), por uma obstrução aguda do fluxo de ar expiratório devido à inflamação das vias aéreas, broncoespasmo e hipersecreção, resultando em aumento do trabalho respiratório e, se não for revertido espontaneamente ou pelos tratamentos adequados de resgate, os músculos respiratórios podem fadigar, levando à hipercapnia, hipoxemia grave e, conseqüentemente, insuficiência respiratória, ocorrendo até óbitos, principalmente em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento, como o

Brasil (Carvalho-Pinto *et al.* 2021).

Como uma doença comum, é bastante discutida a cronicidade da asma prejudicando a função pulmonar, que, por sua vez, afeta a qualidade de vida dos pacientes, já que acomete a capacidade de exercício, interfere no sono, pode provocar efeitos colaterais devido a medicações excessivas ou inadequadas, entre outros prejuízos. Dessa forma, o pesquisador Cukier (2010) defende a importância do tratamento de manutenção da asma para o controle de sintomas e a minimização de risco de exacerbações futuras.

2.2 Fármacos Disponíveis

O tratamento medicamentoso da asma em adultos está dividido em duas fases: manutenção e resgate, devendo ser baseado no quadro clínico do paciente e, quando possível, na avaliação objetiva da limitação ao fluxo aéreo pela espirometria ou PFE. Abrange o uso majoritariamente dos seguintes medicamentos: beta-2 agonista de curta ação, beta-agonistas de longa duração, corticosteroides, anticolinérgicos e imunobiológicos (Reddel HK, *et al.* 2021).

Historicamente, durante as crises asmáticas, os beta-2 agonistas de curta ação têm sido os medicamentos mais utilizados. No Brasil, os mais comuns são os salbutamol, o fenoterol e a terbutalina. No entanto, seus principais efeitos adversos são tremores nas extremidades, arritmias cardíacas e hipocalcemia. A ação broncodilatadora se dá através da ativação do receptor beta-2-adrenérgico ($R\beta 2A$), localizado na superfície da célula muscular lisa peribrônquica, sendo acoplado a uma proteína G nessa superfície. Quando ativado, desencadeia o aumento da atividade da adenilciclase, enzima responsável pela conversão de ATP em AMPc, que age em cadeia, relaxando o músculo liso peribrônquico e inibindo a liberação de cálcio dos depósitos intracelulares, de modo a reduzir o influxo de cálcio através da membrana, auxiliando o relaxamento da musculatura lisa e a broncodilatação (Esposito, 2023).

Contudo, desde a atualização de 2023 da Iniciativa Global para a Asma (GINA), não é mais recomendado o tratamento da doença apenas com SABA – sigla para Short Action Beta Adrenergic ou Agonista Beta de Curta Duração –, em adultos, adolescentes ou crianças de 6 a 11 anos, pois os pacientes tratados apenas com esse medicamento apresentam maior risco de mortalidade relacionada à asma, mesmo na

presença de um controle sintomático adequado, em comparação com a associação com corticoide inalatório. Isto se dá devido ao fato de que a ativação do R β 2A também potencializa a atividade anti-inflamatória dos glicocorticosteroides, aumentando a translocação do receptor de glicocorticoesteroide do citoplasma para o núcleo da célula (Barnes, 1993).

Os corticosteroides diminuem a produção de mediadores inflamatórios, como a prostaglandina e a interleucina, além de inibir a migração de células inflamatórias para a área inflamada. Eles também reduzem a permeabilidade vascular e a formação de edema. Isso os torna úteis no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como asma (Barnes, 2018). Em relação ao tipo de apresentação, os inalatórios suprimem, controlam e revertem a inflamação e os sintomas em longo prazo, além de reduzirem muito a necessidade de terapia de manutenção com corticosteroides orais, que têm mais efeitos colaterais que os inalatórios (Boudin *et al.* 2020).

Outra classe de medicamento clássico são os anticolinérgicos inalatórios, com o principal representante sendo o brometo de ipratrópio, o qual pode ser usado no alívio de sintomas graves asmáticos, associado ao beta-2 agonista de curta duração ou em sua substituição no caso de efeitos adversos, apesar de ter efeito mais lento do que o SABA (Heaney *et al.* 2021).

Ademais, embora corticosteroides, β_2 agonistas inalados e anticolinérgicos sejam recomendados para o manejo da doença em questão, alguns indivíduos são resistentes a estas terapias, em parte devido à polimorfismos genéticos ou à cronicidade da condição modificando a função pulmonar, por isso existem opções terapêuticas alternativas para alívio sintomático, sendo algumas expostas a seguir (Schuh *et al.* 2021).

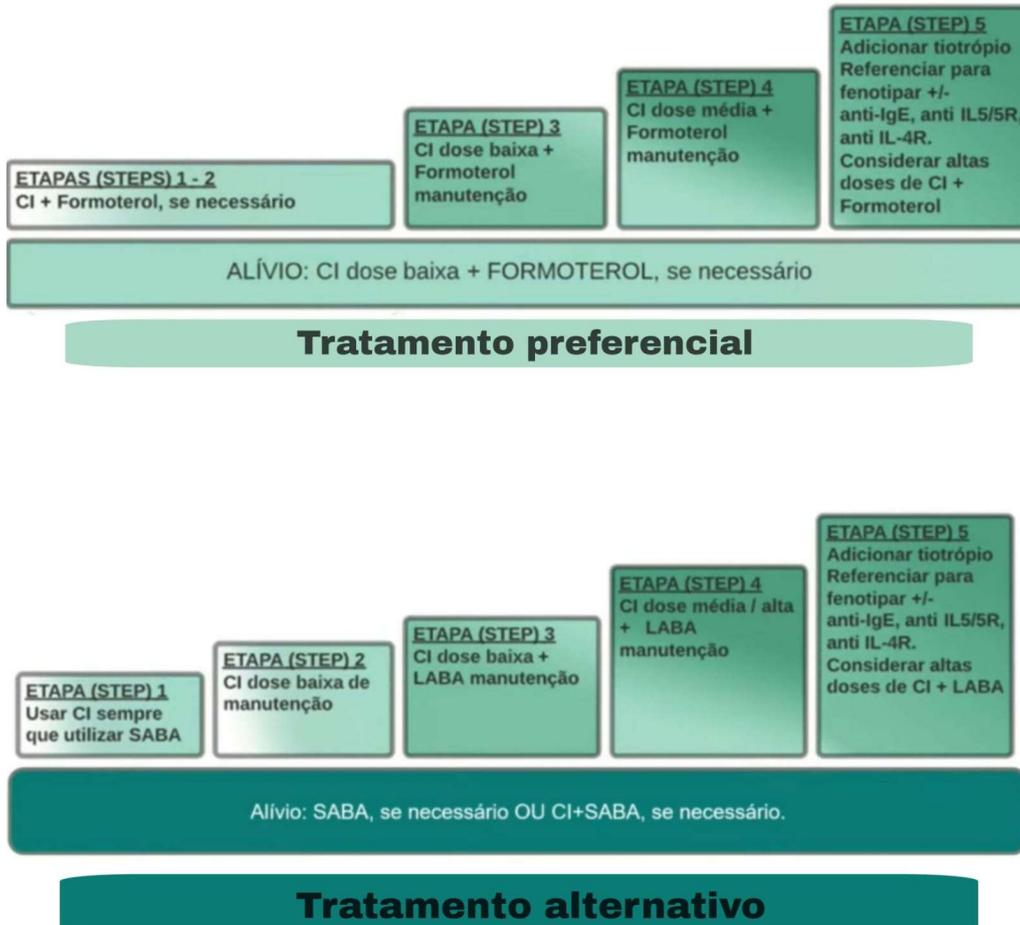
2.3 Manejo do Adulto com Asma

O tratamento da asma é realizado através de um manejo medicamentoso sequencial em *steps* (estágios), de acordo com a resposta clínica ao tratamento. Segundo o diretriz mais atualizada do GINA, os pacientes que alcançam o controle satisfatório devem manter o tratamento no estágio presente com a menor dose do medicamento em uso. Em caso de falha terapêutica, é importante manter o medicamento por pelo menos três meses antes de considerar aumentar para o estágio

e sempre questionar o controle ambiental, avaliar a técnica inalatória e os exercícios físicos (GINA 2025).

A base terapêutica clássica da asma são os corticoides inalatórios em dose baixa, média ou alta, e os broncodilatadores de curta ou longa duração. Estas medicações são orientadas de forma fixa ou sob demanda de acordo com a classificação do *step* do paciente (conforme esquema 1), mudando geralmente apenas a medicação de manutenção do estágio 5, com a avaliação de terapias adicionais – como antagonistas muscarínicos de longa duração, antagonista do receptor de leucotrieno, imunoterapia, entre outras, principalmente para permitir a redução gradual da dose de corticoide, a qual não é mais recomendado manter elevada por mais de três a seis meses devido aos potenciais efeitos colaterais (Wan-Chun Huang, 2022).

Esquema 1 – Tratamento de Asma em Adultos de Acordo com Steps (estágios)



A abordagem terapêutica preferencial para adultos é corticoide inalatório em associação ao Formoterol, um broncodilatador de longa duração (LABA), conforme necessário ou como terapia de manutenção, pois a associação do LABA reduz ainda mais o risco de exacerbações em comparação ao SABA isolado do que o SABA associado ao corticoide inalatório, em proporção de 32% e 26%, respectivamente, porém a associação com LABA tem o custo mais elevado que a associação com SABA (Esposito, 2022).

As mudanças implementadas nas atualizações do GINA refletem um aprimoramento e uma simplificação do manejo da asma ao longo do tempo, fundamentadas em pesquisas e ensaios clínico relevantes. Dessa forma, é notada a importância de pesquisar combinações, novos medicamentos e posologias dos medicamentos clássicos que permitam resolver as crises de asma de forma eficaz para pacientes refratários e para disponibilizar um tratamento cada vez melhor, com posologia mais confortável e com menos efeitos (Ortega e Izquierdo, 2022).

No tratamento de crises asmáticas, o oxigênio (O₂) é a base do tratamento da asma aguda grave ou com risco de vida (Mcnamara, 2022), existindo a oxigenoterapia convencional, a de alto fluxo, entre outras, sendo relevante discussões para utilizar a mais apropriada. Para indivíduos que apresentam dificuldade respiratória contínua após o tratamento inicial, a terapia intravenosa (IV) com magnésio representava potencial opção de tratamento de segunda linha (Schuh *et al.* 2021), mas a última atualização do GINA (2025) não recomenda mais o seu uso. Entre as opções terapêuticas alternativas, também existem estudos acerca da utilização de peptídeo B natriurético na asma e ensaios pilotos com óxido nítrico, por exemplo (Motamed, 2020; Sriboonyong, 2021).

3. JUSTIFICATIVA

A asfixia decorrente de exacerbações asmáticas e a perda da funcionalidade pulmonar devido à cronicidade da doença repercutem no quadro geral de saúde dos pacientes. Diante disso, a presente pesquisa se baseia no atual cenário de prevalência global e brasileira de asma nos adultos, nos tratamentos atualmente utilizados para essa patologia e em uma comparação entre eles.

Através do avanço do conhecimento sobre a asma, do avanço farmacológico e dos estudos comparativos de eficácias, faz-se necessário entender o tratamento mais adequado para cada paciente, considerando o estágio da doença. Devido às descrições a respeito da doença expostas no desenvolvimento desta pesquisa, o objetivo primário deste estudo é comparar os fármacos disponíveis para asma em adultos no que se refere à sua eficácia e adequação em cada momento do tratamento.

As relevâncias para o desenvolvimento do trabalho tratam-se de informar os profissionais da saúde a compreender as opções de tratamento para asma e saber em quais momentos utilizá-las. Dada a multiplicidade de terapias disponíveis, as variadas apresentações da doença e suas diferentes gravidades, é crucial que os pacientes recebam um tratamento adequado para que lhes sejam ofertados um melhor estilo de vida, com a preservação das funções pulmonares e respiratórias, além da diminuição das crises de exacerbações asmáticas e dos efeitos colaterais das medicações.

4. OBJETIVO

A presente pesquisa tem como objetivo entender e comparar opções terapêuticas disponíveis para asma em adultos. A asma afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes, comprometendo a capacidade respiratória e a realização de atividades diárias, entre outros aspectos. Além disso, as exacerbações da patologia representam uma causa significativa de óbito. Esta é uma condição clínica muito prevalente nos adultos da atualidade, inclusive no Brasil, o que torna necessário o estudo clínico comparativo da eficácia dos tratamentos de manutenção e das crises, das terapias complementares e de atualizações para manejo da doença.

5. METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa que envolve a coleta de dados de fontes já publicadas, como artigos científicos, teses e diretrizes internacionais. Ele parte de uma abordagem exploratória, que busca desenvolver, esclarecer e ajustar conceitos e ideias, visando formular problemas ou hipóteses investigáveis para estudos futuros.

Realizou-se a pesquisa dos artigos entre os meses de março de 2024 a maio de 2025, nas seguintes fontes de dados: *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), *Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences* (LILACS), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Utilizou-se os seguintes descritores: “Asma” e “Fármacos” nas versões em português e inglês, associados com o operador booleano “AND”. Na obtenção de informações das pesquisas foram considerados os seguintes itens: ano de publicação (últimos cinco anos), título, objetivo e intervenção terapêutica da asma em adultos e o nível de evidência do estudo. Além disso, também foi utilizada como fonte de informação as diretrizes e recursos do GINA (*Global Initiative for Asthma*), edições dos anos de 2000 a 2025.

6. RESULTADOS

Após o início da busca de artigos, 827 artigos foram encontrados no total e após a aplicação dos critérios de exclusão restaram 104 artigos, dos quais foram selecionados 67 que se destacaram por se aproximarem da temática e dos critérios específicos, a saber: desfechos clínicos, relevância prática e critérios comparativos pertinentes. Entretanto, desses 67 artigos, 22 foram selecionados para o desenvolvimento do trabalho. O quadro 1 compreende estes artigos escolhidos a partir das bases de dados analisadas e os protocolos da Global Initiative for Asthma (GINA) utilizados para a revisão de literatura integrativa em questão.

Quadro 1 – Artigos utilizados para a revisão integrativa da literatura sobre o tema proposto no trabalho.

ANO	AUTOR	TÍTULO	CONSIDERAÇÕES PRINCIPAIS
2025	Rayner <i>et al</i>	Inhaled Reliever Therapies for Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis	A combinação de corticosteroides com beta2-agonistas de curta são mais eficazes na prevenção de exacerbações do que o uso isolado de beta2-agonistas de curta duração

2021	Busse <i>et al.</i>	Understanding The Key Issues in The Treatment of Uncontrolled Persistent Asthma with Type 2 Inflammation	Compara biológicos (Omalizumabe, Mepolizumabe, benralizumabe e Dupilumabe) para asma persistente não controlada com inflamação do tipo 2, sendo visto que a eficácia é influenciada pelo fenótipo e perfil inflamatório do paciente
2022	Bateman <i>et al.</i>	Short-Acting B2-Agonist Prescriptions Are Associated with Poor Clinical Outcomes of Asthma: The Multi-Country, Cross-Sectional SABINA III Study	Quanto maior o número de inaladores/ano de SABA utilizados, maior o risco de exacerbações (3–5 inaladores teve um risco 1,26 vezes maior do que os que usaram <3 inaladores; 6–9 inaladores/ano o risco foi 1,52 vezes maior e assim progressivamente)
2021	Carvalho-Pinto <i>et al.</i>	Recomendações para o Manejo da Asma Grave Da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	Recomendações atualizadas para o manejo da asma grave, com ênfase na eficácia comparativa dos principais imunobiológicos disponíveis no Brasil.
2023	Oosterholt <i>et al.</i>	Modelling Asthma Treatment Responses (MASTER): Effect of Individual Patient Characteristics on The Risk of Exacerbation In Moderate or Severe Asthma: A Time-To-Event Analysis of Randomized Clinical Trials	Analisou dados de mais de 16.000 pacientes com asma moderada a grave para avaliar as características individuais que influenciam o risco de exacerbações e a eficácia de diferentes tratamentos, a saber: IMC, tabagismo, sexo feminino e outros fatores.
2021	Madsen <i>et al.</i>	Efficacy Of Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Asthma	Em 24 meses observou-se, com o uso da termoplastia brônquica (TB), melhora significativa na função pulmonar (VEF ₁), no controle da asma (pontuação ACQ) e na qualidade de vida (mini-AQLQ). Mas houve um aumento nas visitas médicas não programadas e no uso de corticosteroides orais e antibióticos.

2024	Maspero <i>et al.</i>	Long-Term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma: TRAVERSE Continuation Study	Avaliou a segurança e eficácia do Dupilumabe em pacientes com asma moderada a grave ao longo de um período adicional de até três anos, sendo constatado que é uma opção terapêutica eficaz e segura para pacientes que necessitam de tratamento a longo prazo
2022	Farraia <i>et al.</i>	Allergen Immunotherapy for Asthma Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Controlled Studies.	Avaliação da eficácia da imunoterapia com alérgenos na prevenção da asma. Tem como resultado que a imunoterapia pode reduzir o risco de desenvolvimento de asma em indivíduos sensibilizados, especialmente se feita precocemente.
2023	Oba <i>et al.</i>	Addition Of Long-Acting Beta2 Agonists or Long-Acting Muscarinic Antagonists Versus Doubling the Dose of Inhaled Corticosteroids (ICS) In Adolescents and Adults with Uncontrolled Asthma with Medium Dose ICS: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.	A adição de LABA ou LAMA a ICS em dose média é mais eficaz na redução de exacerbações moderadas a graves do que simplesmente dobrar a dose de ICS. Entre as opções, a combinação ICS/LABA apresentou evidências mais robustas de eficácia. Esses achados apoiam as diretrizes atuais que recomendam a adição de broncodilatadores de longa ação como próximo passo terapêutico em casos de asma não controlada com ICS em dose média
2022	Reddel HK, <i>et al.</i>	Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes.	Resume as principais mudanças na estratégia GINA 2021 para o manejo da asma, enfatizando a importância de uma abordagem personalizada e o uso de terapias combinadas para melhorar o controle da doença.

2023	Akenroye, A. T., <i>et al.</i>	Comparative Effectiveness of Omalizumab, Mepolizumab, and Dupilumab in Asthma: A Target Trial Emulation.	Compara a eficácia de três biológicos em pacientes com asma moderada a grave: omalizumabe, mepolizumabe e dupilumabe. Os resultados indicaram que o dupilumabe foi associado a uma maior redução nas exacerbações e melhora no VEF ₁ em comparação com os outros dois.
2024	Kearney, C. M., <i>et al.</i>	Comparative Effectiveness of Mepolizumab, Benralizumab, and Dupilumab Among Patients with Difficult-To-Control Asthma: A Multicenter Retrospective Propensity-Matched Analysis	Comparou a eficácia de mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe em pacientes com asma de difícil controle. Após o pareamento por escore de propensão, o dupilumabe mostrou uma taxa significativamente menor de exacerbações em comparação com os outros dois tratamentos.
2020	Agache, I., <i>et al.</i>	Efficacy and Safety of Treatment with Biologicals (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab and Reslizumab) for Severe Eosinophilic Asthma: A Systematic Review For the EAACI Guidelines	Avaliou a eficácia e segurança de cinco biológicos no tratamento da asma eosinofílica grave. Todos os medicamentos mostraram eficácia na redução de exacerbações, com perfis de segurança aceitáveis, apoiando sua inclusão nas diretrizes da EAACI.
2022	Park, H. J., <i>et al.</i>	Comparative Efficacy of Inhalers in Mild-To-Moderate Asthma: Systematic Review and Network Meta-Analysis	Comparou a eficácia de diferentes inaladores em pacientes com asma leve a moderada. Os resultados indicaram que a terapia SMART (ICS/LABA como manutenção e alívio) foi a mais eficaz na prevenção de exacerbações, superando outras combinações de inaladores
2022	Farne, H. A., <i>et al.</i>	Anti-IL-5 Therapies for Asthma	Avaliou terapias anti-IL-5, como mepolizumabe e benralizumabe, no tratamento da asma. Os resultados confirmaram a eficácia dessas terapias na redução de exacerbações e na melhoria do controle da asma, com perfis de segurança favoráveis.

2020	Bourdin, A., <i>et al.</i>	Matching-Adjusted Comparison of Oral Corticosteroid Reduction in Asthma: Systematic Review of Biologics	Comparou a eficácia de biológicos na redução do uso de corticosteroides orais em pacientes com asma. Os resultados indicaram que os biológicos são eficazes na redução da dependência de corticosteroides, melhorando o controle da asma
2024	Krings & Beasley	The Role of ICS-Containing Rescue Therapy Versus SABA Alone in Asthma Management	Compara SABA isolado e CI+formoterol acerca de: segurança e eficácia a longo prazo da terapia de alívio, os efeitos broncodilatadores imediatos e os fatores clínicos e regulatórios que podem embasar as decisões de prescrição de cada
2021	Baan <i>et al.</i>	The ALPACA Study: (In)Appropriate LAMA Prescribing in Asthma: A Cohort Analysis	Comparou o número de episódios de exacerbação da asma quando em uso do LAMA, comparando: monoterapia com LAMA, terapia dupla (LAMA + CI) ou terapia tripla (LAMA + CI + LABA). A monoterapia com LAMA foi associada ao maior risco de exacerbações (38,7% do total), enquanto a terapia dupla (LAMA+CI) teve apenas 15,4%. Ademais, a terapia tripla foi responsável por 46%
2024	Bagnasco <i>et al.</i>	Triple Inhaled Therapy in Asthma: Beliefs, Behaviours and Doubts	TTI (terapia tripla) demonstrou superioridade em reduzir exacerbações e melhorar a função pulmonar em comparação com ICS+LABA em dose alta. Embora os biológicos sejam eficazes em casos específicos, 89,2% dos especialistas concordaram que a otimização da terapia inalatória (incluindo a TTI) deve ser tentada antes da introdução de biológicos. Porém, o uso de TTI é limitada por incertezas dos profissionais.

2022	Davis & Cockcroft	Effect of Daily Dosing with Tiotropium Against Methacholine Induced Bronchoconstriction in Asthmatics	O uso regular de LAMA não resultou na perda de broncoproteção após uso de metacolina em asmáticos leves
2021	Kim <i>et al.</i>	Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis	Entre crianças e adultos com asma moderada a grave, a terapia tripla, em comparação à terapia dupla, foi significativamente associada a menos exacerbações graves de asma (22.7% x 27.4% e 0.83 risk ratio) e melhorias no controle, sem diferenças significativas na qualidade de vida ou mortalidade
2024	Nopsopon <i>et al.</i>	Temporal Variation in the Effectiveness of Biologics in Asthma: Effect Modification by Changing Patient Characteristics	A eficácia dos biológicos para asma grave não é estática e pode variar conforme as características dos pacientes, a saber: contagem de eosinófilos, rinossinusite crônica com pólipos nasais, IMC, tabagismo, entre outros
2000	Bethesda: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute	GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. <i>Global strategy for asthma management and prevention.</i> NHLBI/WHO workshop report.	Para adultos, recomendava-se uma abordagem escalonada no tratamento da asma. O uso de SABA era indicado para alívio imediato dos sintomas e em casos persistentes, introduziam-se ICS como controle de manutenção, e às vezes associavam-se o LABA. O tratamento era ajustado conforme a gravidade e a resposta clínica.
2004	GINA	GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. <i>Global strategy for asthma management and prevention.</i> Updated 2004	O tratamento da asma em adultos continuava baseado em uma abordagem escalonada. Corticosteroides inalatórios eram recomendados como tratamento de primeira linha para asma persistente. Em casos persistentes, introduziam-se LABA associados ao corticosteroide. O uso isolado de LABA era desencorajado. Enfatizava-se o controle ambiental, adesão ao tratamento e revisão regular da resposta terapêutica.

2010	GINA	GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. <i>Global strategy for asthma management and prevention</i> . Updated 2010.	Manteve-se a abordagem escalonada, recomendando o uso contínuo de corticosteroides inalatórios como primeira linha de controle. LABA continuavam indicados como adjuvantes em casos moderados a graves. Introduziu-se o conceito de controle da asma (bem controlada, parcialmente controlada ou não controlada) como guia para decisões terapêuticas. Medicamentos como antileucotrienos e teofilinas eram opções adicionais.
2017	GINA	GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. <i>Global strategy for asthma management and prevention</i> . 2017 update	Houve avanço no foco sobre o controle da doença como objetivo central. O uso de corticosteroides inalatórios permanecia como base do tratamento de manutenção. A associação com LABA era indicada para casos moderados a graves. Destacou-se a importância da avaliação contínua dos sintomas, da função pulmonar e da adesão ao tratamento. A abordagem era mais personalizada, considerando fatores como comorbidades, exposição a alérgenos e preferências do paciente.
2019	GINA	GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. <i>Global strategy for asthma management and prevention</i> . 2019 update.	Revolucionou o tratamento ao desestimular o uso isolado de SABA, mesmo em casos leves. Recomendou-se o uso de corticosteroides inalatórios em baixa dose combinados com formoterol (um LABA de ação rápida) como tratamento de alívio e manutenção, desde os estágios iniciais para reduzir exacerbações graves.
2024	GINA	Global Initiative for Asthma. <i>Global Strategy for Asthma Management and Prevention</i> , 2024.	Manteve a abordagem centrada no uso de corticosteroides inalatórios (CI) combinados com formoterol como tratamento preferencial, mesmo em casos leves, reforçando a estratégia MART. A monoterapia com SABA continuou sendo desaconselhada devido aos riscos de exacerbações. Para asma moderada a grave, a associação de CI-LABA permanece padrão, com possível adição de LAMA nos casos não controlados. Imunobiológicos seguem indicados em fenótipos específicos de asma grave.

2025	GINA	GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global strategy for asthma management and prevention. 2025 update.	Consolidou a estratégia de evitar o uso isolado de SABA, considerando aceitável o uso de SABA apenas se combinado e em países subdesenvolvidos. A combinação ICS-formoterol segue como preferencial para alívio e manutenção. O tratamento é personalizado, baseado no nível de controle, risco futuro e preferências do paciente. Novas terapias biológicas ganharam destaque para casos graves, com foco em fenotipagem e medicina personalizada.
------	------	--	---

7. DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos artigos selecionados e das atualizações dos protocolos GINA entre os anos 2000 e 2025, a discussão pode ser dividida em: eficácia clínica dos fármacos, estratégias mais utilizadas e evolução das diretrizes GINA (2000-2025). Tal discussão é exposta a seguir:

7.1 Eficácia Clínica dos Fármacos Tradicionais

Os corticosteroides inalados (CI) são considerados a base do tratamento de manutenção da asma persistente e, dentre os CI avaliados nas publicações incluídas na presente revisão, destacam-se a budesonida, e beclometasona, a fluticasona e a mometasona. Em ensaio clínico randomizado realizado por Busse *et al.* (2020), a budesonida inalável demonstrou reduzir em 45% o risco de exacerbações moderadas a graves em adultos com asma mal controlada. Além disso, o uso contínuo de CI esteve associado a uma melhora estatisticamente significativa na função pulmonar, medida pelo VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo).

Outro aspecto importante abordado é a dose-resposta dos CI, pois a resposta clínica inicial ocorre em doses baixas a moderadas, com aumentos adicionais de dose proporcionando benefícios marginais, mas com risco aumentado de efeitos adversos sistêmicos. Esses achados reforçam a importância de se utilizar a menor dose eficaz possível para o controle da asma, o que foi retificado pela mudança no *step* 4 do tratamento no GINA 2025, a qual altera a anterior dose média a alta de CI-LABA nesse *step* para CI-LABA em dose média, pensando em minimizar a exposição aos efeitos

adversos de CI em altas doses. Se CI-LABA em altas doses for necessário, seu uso deve ser limitado de três a seis meses, se possível (Bateman *et al.*, 2021).

Além disso, as diretrizes do GINA têm enfatizado constantemente o papel central dos CI no manejo da asma. Desde 2010, o GINA recomenda o uso de CI como terapia de primeira linha para pacientes com asma persistente. Uma mudança significativa ocorreu em 2019, com a recomendação da combinação de CI com formoterol como terapia preferencial de alívio e manutenção, conhecida como estratégia MART (Maintenance And Reliever Therapy). Essa abordagem é indicada até mesmo para pacientes com asma leve, uma vez que a combinação de CI + LABA é superior ao uso isolado de CI na melhora do controle da asma e na redução de exacerbações (Oba *et al.*, 2023). Além disso, essa combinação é considerada mais eficaz na prevenção de exacerbações que a combinação CI + SABA (Park *et al.* 2022).

Sobre os broncodilatadores beta-agonistas de curta ação SABA, o fármaco era utilizado isoladamente sob demanda no *step* I no GINA 2000, sendo ao longo dos anos sugerido a mudança de tratamento caso o SABA fosse utilizado mais de duas vezes na semana (GINA 2004), mas a medicação ainda permaneceu como tratamento de resgate padrão para todos os níveis até 2019.

Em contrapartida, há muito tempo tem-se registro de evidências dos riscos dessa medicação, o qual aumenta com a dose, visto que quanto maior o número de inaladores de SABA utilizados, maior o risco de exacerbações (Bateman *et al.* 2021), o que corrobora com a limitação de seu uso e retirada deste se exacerbações frequentes. Adicionalmente, para a prevenção de exacerbações, a combinação CI+SABA é mais eficaz do que o SABA isoladamente, além de a combinação ter maior segurança em seu uso (Krings & Beasley, 2024). Outrossim, na edição mais recente do GINA, a monoterapia com SABA foi considerada adequada em situações específicas (abordadas no ponto 7.3), ao mesmo tempo que um dos beta-agonistas de curta duração mais utilizados no Brasil, o Fenoterol, foi adicionado à lista de broncodilatadores não recomendados devido ao seu maior risco de efeitos adversos cardiovasculares, hipocalcemia e aumento da mortalidade por asma (Rayner *et al.* 2025).

Já os agonistas beta-2 de longa duração (LABA) proporcionam relaxamento sustentado da musculatura lisa brônquica, mas quando utilizados isoladamente não possuem efeito anti-inflamatório e seu uso sem associação com CI foi associado a

aumento do risco de exacerbações graves e mortalidade relacionada à asma. Por isso, as diretrizes do GINA desde 2004 são mais incisivas na contraindicação do uso de LABA como monoterapia, recomendando sua associação com CI (Baan *et al.*, 2021).

Ademais, os antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) foram inicialmente utilizados no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas têm sido incorporados ao tratamento da asma, desde o GINA 2017, para pacientes com asma nos *steps* IV e V não controlada com a tradicional terapia de CI + LABA.

Estudos selecionados, como o de Kerstjens *et al.*, 2019, demonstram que a adição de tiotrópio à terapia combinada de CI + LABA melhora o VEF1 e PFE, além de reduzir o risco de exacerbações em pacientes com asma grave (etapa V). Ademais, o GINA 2025 prega como tratamento alternativo a adição de LAMA ao ICS-LABA em baixa dose no estágio IV. No presente, o brometo de tiotrópio é o único LAMA aprovado para uso no Brasil, este mesmo estudo sugere que outras associações de CI + LABA + LAMA ou LABA de ultra longa duração (indacaterol e vilanterol) + LAMA (umeclidínio e glicopirrônio) podem ser opções de tratamento para asma grave (Carvalho-Pinto *et al.*, 2021).

7.2 Terapias Complementares

Além dos fármacos tradicionalmente utilizados na asma, algumas terapias complementares têm sido incorporadas às diretrizes clínicas com o objetivo de melhorar o controle da doença e reduzir exacerbações em subgrupos específicos de pacientes. Entre elas, destacam-se os imunobiológicos, oxigenoterapia, uso de óxido nítrico inalado (NO), sulfato de magnésio intravenoso e o uso criterioso de antibióticos, como a azitromicina (Reddel HK, *et al.* 2022).

Imunobiológicos são indicados em pacientes com asma persistente grave não controlada, particularmente em fenótipos com inflamação do tipo 2 (T2-high), caracterizada por eosinofilia sanguínea, IgE elevada e comorbidades como rinosinusite com pólipos nasais. Algumas opções estão disponíveis atualmente: omalizumabe (anti-IgE), mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe (anti-IL-5 ou seus receptores), além do dupilumabe (anti-IL-4R α). A escolha entre eles deve

considerar o perfil inflamatório individual do paciente (Busse *et al.*, 2022; Akenroye *et al.*, 2024) e Agache *et al.* (2022) reforçam que todos esses agentes demonstraram eficácia na redução de exacerbações em pacientes com asma eosinofílica grave e tem perfis de segurança aceitáveis.

O estudo de Akenroye *et al.* (2024) demonstrou superioridade do dupilumabe em relação aos outros na redução de exacerbações e na melhora do VEF₁, enquanto outro relatou segurança e eficácia sustentadas do dupilumabe em uso prolongado (até três anos), fortalecendo sua indicação para o tratamento crônico (Maspero *et al.* 2022).

No Brasil, os imunobiológicos têm sido progressivamente incorporados às diretrizes nacionais e estão recomendados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para pacientes com asma grave não controlada mesmo após otimização do tratamento padrão (Carvalho-Pinto *et al.*, 2023). A última edição da diretriz internacional sobre asma também reforça a importância de avaliar critérios fenotípicos antes de iniciar essas terapias (GINA 2025).

A termoplastia brônquica (TB) é uma intervenção não farmacológica indicada em casos altamente selecionados de asma grave refratária ao tratamento otimizado, na ausência de inflamação do tipo 2 predominante. O procedimento se faz com a aplicação de calor controlado às vias aéreas por meio de broncoscopia, o que promove a redução do músculo liso brônquico e, conseqüentemente, da hiperresponsividade. O GINA reconhece a TB como uma alternativa possível no *step* 5 para pacientes com asma grave não controlada, especialmente quando os imunobiológicos não estão indicados ou disponíveis. Segundo estudos, pacientes submetidos à TB apresentaram melhora significativa no VEF₁, no escore de controle da asma (ACQ) e na qualidade de vida (mini-AQLQ) após 24 meses. No entanto, houve aumento de visitas médicas não programadas e uso adicional de corticosteroides orais e antibióticos, exigindo criteriosa seleção dos candidatos (Madsen *et al.* 2024).

A oxigenoterapia é um suporte fundamental durante crises asmáticas graves, especialmente se for acompanhado de hipoxemia (Mcnamara, 2022), mas não é indicada como tratamento contínuo. Embora não tenha ação farmacológica direta sobre a inflamação brônquica, sua utilização é essencial para manutenção da saturação de oxigênio $\geq 94\%$, conforme preconizado nas diretrizes clínicas e nas

edições do GINA (inclusive o de 2025). Em situações de exacerbação grave refratária, pode-se associar a inalação de óxido nítrico (NO) como broncodilatador adicional, especialmente em contexto hospitalar.

Embora o NO não seja amplamente recomendado nas diretrizes por falta de evidência robusta, há estudos que sugerem melhora transitória na mecânica respiratória e oxigenação, justificando seu uso em casos selecionados e refratários. Já a dosagem de óxido nítrico exalado (FeNO) tem utilidade reconhecida como biomarcador para identificar inflamação eosinofílica e orientar o uso de CI, sendo abordada no GINA como ferramenta complementar na decisão terapêutica (Motamed, 2020; Sriboonyong, 2021).

Outra medida farmacológica utilizada em exacerbações graves é o sulfato de magnésio intravenoso, que atua como broncodilatador ao inibir a entrada de cálcio nas células do músculo liso brônquico. Seu uso era indicado em exacerbações moderadas a graves que não respondiam ao tratamento inicial com broncodilatadores e corticosteroides sistêmicos, mas o GINA 2025 proscreeu essa prática pela falta de evidências robustas quanto a ele (Reddel HK, *et al.* 2022).

Os antibióticos, como a azitromicina, não devem ser usados de forma rotineira no manejo da asma, exceto em contextos muito específicos, como em pacientes com asma grave com frequentes exacerbações associadas a infecções respiratórias bacterianas documentadas. Estudos sugerem que a azitromicina, por seu possível efeito imunomodulador, pode reduzir o número de exacerbações em pacientes com asma refratária (Carvalho-Pinto, *et al.* 2021). No entanto, seu uso prolongado deve ser feito com cautela, devido ao risco de resistência antimicrobiana e efeitos adversos, como prolongamento do QT (GINA, 2025).

7.3 Evolução das Diretrizes GINA (2000–2025)

Desde a publicação das primeiras diretrizes da GINA, as recomendações terapêuticas para o manejo da asma sofreram diversas atualizações. Essas mudanças refletem os contínuos avanços científicos, uma compreensão mais aprofundada dos fenótipos da doença e a crescente disponibilidade de novos fármacos. Entre os anos 2000 e 2025, houve uma transição de um modelo centrado exclusivamente no controle dos sintomas por meio de broncodilatadores de curta duração (SABA), para uma

abordagem personalizada que visa o controle da inflamação e a prevenção de exacerbações (Krings & Beasley 2024).

Nas diretrizes GINA de 2000, o tratamento da asma leve intermitente consistia principalmente no uso sob demanda de SABA como monoterapia (GINA, 2000). Essa conduta permaneceu como padrão até a década de 2010, apesar de evidências crescentes dos riscos associados ao uso excessivo de SABA. O estudo SABINA III (Bateman *et al.*, 2021) revelou que o uso anual de mais de três inaladores de SABA está associado a um risco aumentado de exacerbações. Tais achados culminaram, na diretriz de 2019, na substituição do SABA isolado por CI-formoterol sob demanda, mesmo nos pacientes com asma leve – marcando a introdução da estratégia SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy) como terapia preferencial em todos os estágios da doença (Reddel *et al.*, 2023).

Na evolução dos *steps* terapêuticos, observou-se também uma racionalização do uso de altas doses de CI. Antes consideradas padrão para pacientes em estágio IV e V, as diretrizes mais recentes recomendam cautela devido ao risco de efeitos adversos sistêmicos. O GINA 2025 recomenda que altas doses sejam utilizadas por um período de até três a seis meses, se necessário, com preferência por doses médias associadas a outras terapias como LAMA ou imunobiológicos (Oba *et al.* 2023).

Outro avanço substancial nas diretrizes GINA foi a introdução dos imunobiológicos como opção terapêutica no *step* V, sendo cada vez mais utilizados. O dupilumabe foi apontado como tendo maior eficácia entre os comparados (Akenroye *et al.*, 2024; Maspero *et al.*, 2022). Além disso, a termoplastia brônquica, aprovada em 2010, ainda é considerada para pacientes que não respondem a outras abordagens, podendo melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida. O GINA 2025 recomenda que o óxido nítrico inalatório (NO₂) e oxigenoterapia permanecem reservados para cenários agudos ou refratários, enquanto a azitromicina, embora não recomendada rotineiramente, é considerada uma terapia adjuvante útil em casos específicos de asma grave não eosinofílica (Madsen *et al.*, 2024).

Em suma, a evolução das diretrizes GINA entre 2000 e 2025 reflete um refinamento contínuo das estratégias terapêuticas, com ênfase crescente na personalização do tratamento, na redução de riscos associados ao uso inadequado

de medicamentos e na incorporação de novas tecnologias e fármacos que permitam um controle mais efetivo e seguro da asma.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu uma análise comparativa abrangente dos principais fármacos utilizados no tratamento da asma em adultos. Para isso, foram considerados dados recentes de ensaios clínicos, metanálises e diretrizes, tanto nacionais quanto internacionais. Ao longo das últimas duas décadas, o manejo da asma evoluiu substancialmente, especialmente no que diz respeito à personalização terapêutica, à introdução de novas tecnologias farmacológicas e à redefinição dos papéis dos medicamentos clássicos.

Os corticosteroides inalados (CI) continuam sendo a base terapêutica do tratamento da asma persistente, com eficácia comprovada na redução de exacerbações e na melhora da função pulmonar. Entretanto, seu uso isolado tem cedido espaço às terapias combinadas, especialmente com os beta-agonistas de longa duração (LABA), conforme consolidado na estratégia MART (manutenção e alívio com CI + formoterol), que demonstrou maior eficácia na prevenção de exacerbações mesmo em casos de asma leve.

A monoterapia com SABA, amplamente utilizada no passado, perdeu seu protagonismo devido aos riscos crescentes de exacerbações e mortalidade relacionados ao seu uso frequente. Atualmente, seu uso combinado passou a ser considerado como aceitável apenas em casos de acesso limitado à combinação CI-formoterol, como ocorre em países de baixa e média renda.

A introdução dos antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) expandiu o arsenal terapêutico, especialmente nos casos de asma grave e refratária, e seu uso combinado com CI e LABA tem apresentado resultados positivos. A terapia tripla inalada mostrou-se eficaz na redução de exacerbações e na melhora da função pulmonar, embora seu uso ainda esteja limitado por dúvidas práticas e barreiras de prescrição.

Em paralelo, a incorporação dos imunobiológicos revolucionou o tratamento da asma grave do tipo 2. O uso de agentes como omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe e, mais recentemente, dupilumabe, trouxe avanços consideráveis,

com redução significativa nas exacerbações e melhora nos parâmetros funcionais. Entre os biológicos avaliados, o dupilumabe demonstrou superioridade em diversos desfechos clínicos, destacando-se como uma das principais opções terapêuticas para esse perfil de paciente.

A termoplastia brônquica, embora ainda restrita a casos muito específicos, surge como alternativa terapêutica não farmacológica para pacientes com asma grave não-T2 e refratária, mostrando benefícios clínicos que, contudo, devem ser cuidadosamente balanceados frente a possíveis efeitos adversos.

Ademais, as terapias complementares, quando bem indicadas e fundamentadas em evidências atualizadas, como as do GINA 2025 e os achados dos estudos incluídos nesta revisão, representam avanços importantes no manejo da asma grave e refratária. Entretanto, devem ser consideradas apenas após a otimização do tratamento padrão, uma avaliação adequada do fenótipo do paciente e a garantia da adesão à terapêutica, sempre individualizando as decisões com base no risco-benefício para cada paciente.

Em suma, a escolha do tratamento farmacológico para a asma em adultos deve ser pautada em uma abordagem individualizada, considerando a gravidade da doença, o perfil inflamatório, as comorbidades, a resposta prévia ao tratamento e as preferências do paciente. As diretrizes GINA e as nacionais, como as da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), têm refletido essa complexidade e incorporado novas evidências rapidamente, o que reforça a necessidade de atualização constante por parte dos profissionais da saúde.

9. REFERÊNCIAS

AGACHE, I. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines. **Allergy**, v. 75, n. 5, p. 1023-1042, 2020.

AKENROYE, A. T. et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 151, n. 5, p. 1269–1276, 2023.

BAAN, E. J. et al. The ALPACA study: (In)Appropriate LAMA prescribing in asthma: A cohort analysis. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 71, 2021.

BAGNASCO, D. et al. Triple inhaled therapy in asthma: Beliefs, behaviours and doubts. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 81, 2024.

BARNES, P. J. Muscarinic receptor subtypes in airways. **Life Science, Acta Zhengzhou University Overseas Edition**, v. 52, p. 521-527, 1993.

BATEMAN, E. D. et al. Short-acting β 2-agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 5, 2022.

BOURDIN, A. et al. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. **Respiratory Medicine**, v. 170, 2020.

BUSSE, W. W. et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. **European Respiratory Journal**, v. 58, n. 3, 2021.

CARVALHO-PINTO, R. M. et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 6, 2021.

CUKIER, A. Percepção de sintomas na asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, out. 2010.

DAVIS, B. E.; COCKCROFT, D. W. Effect of daily dosing with tiotropium against methacholine induced bronchoconstriction in asthmatics. **Canadian Respiratory Journal**, v. 2022, 2022.

ESPOSITO, M. El tratamiento de rescate de pacientes con asma moderada o severa con la combinación de salbutamol y budesonida en dosis fijas redujo las crisis severas en comparación con el salbutamol a demanda. **Revista Evidencia Online, Instituto Universitario Hospital de Buenos Aires**, v. 26, n. 4, out. 2023.

FARRAIA, M. et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. **Clinical and Translational Allergy**, v. 12, n. 1, 2022.

FARNE, H. A. et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2022.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention**. Updated 2004. [S.I.]: GINA, 2004. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2004-GINA.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention**. 2025 update. [S.I.]: GINA, 2025. Disponível em: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/>. Acesso em: 1 jun. 2025.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention**. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, 2000. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2000-GINA.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention**. 2019 update. [S.I.]: GINA, 2019. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention**. Updated 2010. [S.I.]: GINA, 2010. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2010-GINA.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention**. 2017 update. [S.I.]: GINA, 2017. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/GINA-2017.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA)**. 2024 GINA Main report. Disponível em: <https://ginasthma.org/2024-report/>. Acesso em: 28 maio 2025.

HEANEY, L. G. et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom–risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 1, p. 57-68, jan. 2021.

KEARNEY, C. M. et al. Comparative effectiveness of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab among patients with difficult-to-control asthma: A multicenter retrospective propensity-matched analysis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 21, n. 6, p. 866-874, 2024.

KIM, M. H. et al. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 326, n. 14, p. 1413-1422, 2021.

KRINGS, J.; BEASLEY, R. The Role of ICS-Containing Rescue Therapy Versus SABA Alone in Asthma Management. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 209, n. 1, p. 1-3, 2024.

MADSEN, S. L. et al. Efficacy of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 9, p. 1502-1510, 2021.

MASPERO, J. F. et al. Long-Term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Asthma: TRAVERSE Continuation Study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 12, n. 1, p. 123-132, 2024.

MCNAMARA, K. A. et al. Humidified and standard oxygen therapy in acute severe asthma in children (HUMOX): A pilot randomised controlled trial. **PLOS ONE**, v. 17, n. 2, fev. 2022.

MOTAMED, H. et al. Bronchodilatory Effects of B-Type Natriuretic Peptide in Acute Asthma Attacks: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 88, n. 6, p. 531-538, dez. 2020.

NOPSOPON, T. et al. Temporal variation in the effectiveness of biologics in asthma: Effect modification by changing patient characteristics. **Respiratory Medicine**, v. 201, 2024.

OBA, Y. et al. Addition of long-acting beta2 agonists or long-acting muscarinic antagonists versus doubling the dose of inhaled corticosteroids (ICS) in adolescents and adults with uncontrolled asthma with medium dose ICS: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ Open**, v. 13, n. 1, 2023.

OOSTERHOLT, T. R. et al. Modelling ASThma TrEatment Responses (MASTER): Effect of individual patient characteristics on the risk of exacerbation in moderate or severe asthma: A time-to-event analysis of randomized clinical trials. **Respiratory Research**, v. 24, n. 1, 2023.

ORTEGA, V.; IZQUIERDO, M. Asma. 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%B3ria-arbrios-pulmonares-e-das-vias-respirat%C3%B3rias/asma/asma>. Acesso em: 27 abr. 2023.

PARK, H. J. et al. Comparative efficacy of inhalers in mild-to-moderate asthma: Systematic review and network meta-analysis. **Respiratory Research**, v. 23, n. 1, 2022.

QUINN, D. et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of revefenacin (TD-4208), a long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Results of two randomized, double-blind, phase 2 studies. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 48, fev. 2018.

RAMOS, D. et al. Prevalência da asma nas regiões do Brasil: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, p. 11341-11359, maio/jun. 2021.

RAYNER, L. et al. Inhaled Reliever Therapies for Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Chest**, v. 167, n. 1, p. 1-12, 2025.

REDDEL, H. K. et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive summary and rationale for key changes. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 5, 2022.