



## NOVAS TERAPIAS COADJUVANTES AO TRATAMENTO CLÁSSICO DA ASMA BRONQUICA: uma revisão da literatura

Eliane Santos Ferreira<sup>1</sup>

Gabriela Tavares<sup>2</sup>

Thainá Rodrigues de Souza Fialho<sup>3</sup>

Thassila Nogueira Pitanga<sup>4\*</sup>

### RESUMO

**Introdução.** A asma é uma doença inflamatória crônica do trato respiratório que se caracteriza, entre outros sintomas, pelo aumento da sensibilidade brônquica e obstrução das vias aéreas, estimuladas por diversos fatores ambientais e genéticos. Os agentes etiológicos da asma são multifatoriais e englobam desde alérgenos ambientais até origens idiopáticas. Os pacientes acometidos passam por períodos assintomáticos que são interrompidos por manifestações agudas da doença, onde o sistema imunológico age lançando no organismo, mediadores inflamatórios capazes de causar todas as reações sintomatológicas, comuns na vivência dos pacientes asmáticos. Ainda há aqueles, que sofrem de asma grave refratária, que é resistente à terapia convencional, com dificuldades respiratórias que se não tratadas, com urgência e com a terapêutica adequada, pode ser irreversível e levar o indivíduo ao óbito. **Objetivo.** Fazer uma revisão da literatura acerca dos principais aspectos da patologia; e antiasmáticos mais utilizados na terapia convencional de manutenção e resgate, além de destacar as descobertas medicamentosas mais recentes. **Metodologia.** O método utilizado na elaboração deste artigo é o de revisão narrativa da literatura. A pesquisa foi realizada utilizando a base de dados *National Center for Biotechnology Information* (Pubmed/NCBI) e o SCIELO. Os principais descritores que serviram de orientação para pesquisa foram: Antiasmáticos, tratamento convencional da asma, new treatment of asthma, Omalizumab, Reslizumab. **Resultados.** Foram encontrados artigos e materiais diversos, mas foram selecionados 21 artigos pertinentes ao tema abordado, publicados do ano 2000 até 2017. **Considerações finais.** Essa análise permite uma visão geral e atualizada sobre as novas abordagens terapêuticas que tem auxiliado, com êxito, o tratamento clássico da asma brônquica.

**Palavras-chaves:** Antiasmáticos. Tratamento convencional da asma. New treatment of asthma. Omalizumab. Reslizumab.

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), eliane.ferreira@ucsal.edu.br

<sup>2</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL, gabrielat.silva@ucsal.edu.br

<sup>3</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL, thaina.fialho@ucsal.edu.br

<sup>4</sup> Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana pelo Instituto Gonçalo Moniz (Fiocruz-Bahia), thassila.pitanga@pro.ucsal.br

\*Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituaçu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875

## 1. INTRODUÇÃO

A asma é uma patologia inflamatória crônica e complexa, que acomete as vias aéreas inferiores, caracterizada pela hiperresponsividade dos músculos brônquicos e obstrução reversível do fluxo aéreo. Essa dinâmica leva às manifestações clínicas de fase aguda, com a presença de broncoconstrição, sibilos, tosse e falta de ar, características dos momentos de exacerbação (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2002). Os sintomas podem desaparecer com uso de medicações, ou podem evoluir para uma crise aguda fatal, através da obstrução aérea irreversível e resistente à terapia medicamentosa. É importante salientar que a cronicidade inflamatória e a reação brônquica são presentes, ainda que os sintomas estejam ausentes e o exame de perfusão expiratória esteja normal (GINA, 2016).

A asma é uma doença de etiologia multifatorial e estudos têm sido desenvolvidos a fim de discriminarem esses fatores. A genética, por sua vez, tem chamado à atenção de pesquisadores, que buscam descobrir o papel da mesma na heterogeneidade fenotípica da doença, bem como a ação dos genes no estímulo à atividade de citocinas pró inflamatórias. De acordo com sua etiologia, a asma pode ser de origem extrínseca e alérgica, causada por fatores ambientais e dependentes de IgE. Também pode ser de causa intrínseca, não alérgica e IgE independentes com reação à estimulantes como exercício físico, infecções virais, anti-inflamatórios não esteroidais, stress e inalação de irritantes. A asma é, portanto, uma hiperresponsividade e inflamação tecidual brônquica que pode ser causadas tanto por fatores alérgicos ou não atópicos, em indivíduos geneticamente susceptíveis (NAEPP, 2007; LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2002).

Segundo alguns trabalhos mais recentes, os dados epidemiológicos revelam percentual considerável de prevalência, morbidade e mortalidade associados à asma, em todas as idades. Estima-se, aproximadamente, 300 milhões de pessoas com a doença no mundo. Essas informações chamam à atenção para os custos diretos e indiretos provocados pela doença e à necessidade de haver um controle da mesma, bem como a diminuição da frequência e severidade das exacerbações e gastos com medicamentos e internações, que delas procedem (CASTELO BRANCO; FIGUEIREDO, 2017).



Segundo as diretrizes da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia no manejo da asma, de 2012, a fisiopatologia envolve células pró-inflamatórias, mediadores inflamatórios e células brônquicas estruturais. As células precursoras da inflamação, através da liberação e ação conjunta dos seus agentes inflamatórios, provocam a vasodilatação, formação de edema e produção de muco. Esses sintomas, unidos com o broncoespasmo resultam na diminuição da luz brônquica e consequente fisiopatologia envolvendo células pró inflamatórias, mediadores inflamatórios e diminuição do fluxo de ar para os pulmões. A continuidade da inflamação e a persistente agressão às células podem, em alguns casos, evoluir para um quadro de fibrose epitelial, hipertrofia, proliferação tecidual e remodelação estrutural brônquica, com perda de função tecidual. Esses eventos caracterizam um cenário de asma grave, com prognóstico não favorável (WOODRUFF *et al.*, 2009).

Segundo as IV diretrizes brasileiras de manejo da asma, de 2006, na asma alérgica extrínseca, o indivíduo ao ser sensibilizado por determinado antígeno no ambiente, tem seus linfócitos Th2 ativados, através das células apresentadoras de antígeno, e passam a produzir interleucinas IL-2, IL-3 IL-4 e IL-5, que irão dar continuidade ao processo inflamatório. As interleucinas produzidas, principalmente IL-4, ativarão os linfócitos B que produzirão IgE específico. Se o mesmo indivíduo entrar novamente em contato com o antígeno, a memória imunológica será acionada e ocorrerá a resposta humoral, através da liberação de IgE específico, ligados aos seus receptores nos mastócitos. Esses últimos, quando ativados, liberam histamina e eicosanóides que potencializarão uma cascata inflamatória com ativação de todas as células e seus mediadores (BOLMEIER, 2017). Outros estudos, mostram que os eosinófilos recrutados pelas IL-5 até o sítio da inflamação, podem ter ação deletéria ao tecido epitelial e participação significativa nas lesões que resultará em remodelamento brônquico irreversível (WOODRUFF *et al.*, 2009).

É de suma importância a compreensão dos aspectos que envolvem a fisiopatologia da asma, a eficácia medicamentosa no controle da doença e o acompanhamento de novas descobertas de tratamento para aqueles que não respondem à terapia disponível. Estudos recentes têm mostrado, que apesar do

uso clássico de anti-inflamatórios e broncodilatadores, tem havido aumento nas taxas de mortalidade, em países desenvolvidos. Cerca de 5% a 10% dos pacientes, possuem o diagnóstico de asma grave e não conseguem o controle da doença fazendo uso, apenas, do tratamento tradicional. Sendo assim, são necessárias novas abordagens terapêuticas que contribuam para o controle da asma refratária nesses pacientes (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2002).

É nesse cenário de pesquisa, que surgem as novas terapias biológicas por meio do desenvolvimento de anticorpos monoclonais que agem bloqueando os receptores de citocinas e anticorpos IgE. No presente artigo, são detalhadas as ações de Reslizumab, anticorpo monoclonal anti-IL-5 que bloqueia receptores da citocina IL-5, que é responsável pela ativação e recrutamento de eosinófilos ao sítio da inflamação (HOM; PISANO, 2017). Além desse, é feita uma breve revisão dos principais aspectos do primeiro anticorpo monoclonal, Omalizumab, que age impedindo a aderência do IgE à superfície dos mastócitos e basófilos (STOKES, 2017). Esses fármacos, através dos seus mecanismos de ação, assumem um papel de coadjuvante do tratamento tradicional, auxiliando no controle da doença, nos casos de asma difícil e refratária. Este artigo faz uma revisão dos aspectos gerais da asma, de suas classificações, do tratamento clássico de manutenção e resgate, bem como à ação dos novos anticorpos monoclonais, anti-IL-5 e anti-gE, coadjuvantes ao tratamento da asma refratária.

O método utilizado na elaboração deste artigo é o de revisão narrativa da literatura. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados dos seguintes indexadores: PUBMED e SCIELO. Os principais descritores que serviram de orientação para pesquisa foram: *Antiasmaticos, tratamento convencional da asma, new treatment of asthma, Omalizumab, Reslizumab*. Foram encontrados artigos e materiais diversos, mas foram selecionados 21 artigos pertinentes ao tema abordado, publicados entre os anos 2000 até 2017.

## **2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS**

### **2.1 Diagnóstico e classificação da asma**



Em conformidade com as IV diretrizes brasileiras do manejo da asma, de 2006, o diagnóstico da asma deve ser feito através do exame clínico, da função pulmonar e da associação de possíveis alergias. Na avaliação clínica é feita a anamnese e são abordados os aspectos sobre frequência e intensidade dos sintomas, respostas às medicações, presença de atípicas, exacerbações pós-atividades físicas e tosse persistente à noite ou logo ao acordar. São feitos também, testes cutâneos e dosagens séricas de IgE para a detecção de sensibilidade à possíveis alérgenos, que correspondem a maioria dos casos.

No diagnóstico funcional é realizado o teste de espirometria que indicará as funções pulmonares e possível obstrução do fluxo aéreo, através da VEF1 e PEF, principalmente após uso de broncodilatadores de curta duração. O volume expiratório no primeiro segundo é analisado em relação à capacidade vital forçada, que pode identificar distúrbios ventilatórios obstrutivos (DVO), em virtude da redução dos valores relacionados (SOARES, 2008). A asma é uma doença heterogênea e com múltiplos fenótipos que devem ser pontuados no momento do diagnóstico. A partir dos dados multiparamétricos, a asma pode ser classificada quanto a sua gravidade, severidade nas crises e ao grau de controle da doença (BOLMEIER, 2017).

## **2.2 Tratamentos clássico**

O tratamento clássico da asma é dividido em tratamento de alívio e de manutenção ou controle, corroborado por terapias medicamentosas combinadas, escolhidas de acordo com a classificação da gravidade e etapas de controle da doença. O tratamento de resgate é utilizado no período de crises agudas ou exacerbações com uso de broncodilatadores de curta duração e corticóides sistêmicos. O tratamento de manutenção, por sua vez, é utilizado para o controle eficaz da doença através do uso de corticóides inalatórios, broncodilatadores de longa duração, antileucotrienos, imunomoduladores, entre outros (HOM; PISANO, 2017).

O objetivo do tratamento é a obtenção do controle da doença através da diminuição ou dissipação dos sintomas e exacerbações, além de proporcionar

uma melhoria na qualidade de vida, com maior liberdade às atividades e redução na dosagem das medicações utilizadas (POSTMA, O`BYRNE; PEDERSON *et al.*, 2010). Os pacientes devem ser acompanhados periodicamente para o controle evolutivo da doença. De acordo com quadro clínico e respostas ao tratamento, pode haver um aumento ou diminuição, nas etapas do tratamento e mudança na terapêutica abordada (BOLMEIRE, 2017).

## **2.3 Tratamento de resgate**

### *2.3.1 Broncodilatadores $\beta$ 2 seletivos de curta duração*

Os broncodilatadores agonistas adrenérgicos, de curta duração, são utilizados como medicação de alívio ou resgate nas exacerbações da asma. O uso de agonista  $\beta$ 2 seletivo é utilizado em caráter de urgência com a finalidade de agir diretamente na musculatura lisa brônquica a fim de reverter as crises de broncoespasmos ou como ação preventiva antes de atividades físicas. Esse mecanismo possibilita alívio imediato e melhoria do fluxo respiratório (CASTELO BRANCO; FIGUEIREDO, 2017). Apesar dos betamiméticos permitirem o aumento da resposta simpática e relaxamento do músculo brônquico, não agem sobre a inflamação das vias aéreas. Estudos mostraram eficácia do uso de Salbutamol (Aerolim®), por via inalatória, como medicação de primeira escolha para alívio imediato dos sintomas com melhoria do funcionamento pulmonar, principalmente em crianças acima de 3 anos (BRASIL, 2010).

### *2.3.2 Broncodilatador antagonista colinérgico*

Segundo o III consenso brasileiro de manejo da asma, de 2002, o brometo de ipratrópio (Atrovent®) é o único broncodilatador antimuscarínico aprovado no país. Ele age bloqueando os receptores colinérgicos presentes nos brônquios pulmonares inibindo a resposta parassimpática nas vias aéreas. O brometo de Ipratrópio, apesar de ação mais lenta que os  $\beta$ 2 seletivos, tem sido utilizado como



broncodilatador adicional na asma moderada e grave, em pacientes que apresentam sinais de resistência aos broncodilatadores agonistas adrenérgicos (BRASIL, 2010).

### 2.3.3 Corticoides sistêmicos

Segundo as IV diretrizes brasileira para o manejo da asma, de 2006, o corticóide sistêmico deve ser utilizado como terapia de escolha, na etapa 5, no tratamento de controle da asma. O seu uso está indicado nas crises agudas, no período de 5 a 10 dias, com dosagens que podem atingir a máxima de 60 mg/dia. De acordo com o Formulário Terapêutico Nacional, do Ministério da Saúde, de 2010, os principais corticóides sistêmicos utilizados no combate a asma é o Hidrocortisona (Solu-Cortef®) e o Prednisona (Meticorten®), com vias de administração parenteral e oral, respectivamente. Prednisolona (Predisim®) é um medicamento de uso pediátrico e apresentado na forma líquida. A Hidrocortisona se destaca por ser injetável e, portanto, possuir efeitos sistêmicos rápidos, além de permitir a diminuição da dosagem dos broncodilatadores b2 adrenérgicos, dos sintomas e exacerbações. A Prednisona, por sua vez, é um corticoide oral administrado juntamente com os broncodilatadores simpaticomiméticos em pacientes resistentes aos corticoides inalatórios.

Em conformidade com o III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma, de 2002, os corticoides orais devem ser administrados em doses mínimas e em curto período, a fim que seja possível o controle da doença e a diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos, que estão presentes em terapias prolongadas. Entre os efeitos adversos podem acontecer aumento dos níveis de glicose e lipídios séricos, inchaço, redução da imunidade, arritmias e fraqueza óssea e muscular (CASTELO BRANCO; FIGUEIREDO, 2017).

## 2.4 Terapia de controle

### 2.4.1 Corticoides inalatórios



São anti-inflamatórios usados no tratamento de manutenção de pacientes com asma persistente. São administrados por via inalatória, com rápida ação local nas vias aéreas inferiores. Diante disso apresenta menor efeito sistêmico, quando comparados com os corticoides sistêmicos. Como ferramentas de inalação existem os pressurizados doseáveis, os inaladores de pó seco e os de névoa, que devem ser manipulados corretamente pelo paciente, a fim que os resultados sejam alcançados. Destacam-se como principais corticóides inalatórios: Budesonida (Busonid®), flutisona (Avamys®), Blecometasona (Blecosol®) e Mometasona (Nasonex®) (CASTELO BRANCO; FIGEUIREDO, 2017).

Estudos recentes mostraram que o uso de furoato de mometasona (Coximax®) em inaladores de pó seco, em dose única ou fracionada, tem grande eficácia dose-resposta, e quando comparados com Budesonida e Dexametasona, possui afinidade 5 e 12 vezes, respectivamente, maiores aos receptores. (PEREIRA *et al.*, 2010). Outros estudos mostram que o aumento para dose de 640mg de Ciclesonida (Alvesco®), por via inalatória, tem contribuído para diminuição das exacerbações, embora outros parâmetros não sejam alterados com o aumento da dosagem (POSTMA, O`BYRNE; PEDERSON *et al.*, 2010)).

#### 2.4.2 Broncodilatadores de longa duração

LABAS são broncodilatadores adrenérgicos de ação prolongada, com efeitos que podem durar até 12 horas. São utilizados a partir da etapa 3 de controle da asma. Estudos realizados pelas empresas fabricantes, nos Estados Unidos, detectaram risco associado de morte à monoterapia com Salmeterol (Serevent®) e Formoterol (Foradil®). Sendo assim, ficou contraindicado o uso isolado dessas medicações, sendo permitido apenas a combinação das mesmas à corticoides inalatórios. Além disso não devem ser utilizadas por longos períodos, mesmo que combinadas e seu uso deve ser feito apenas quando as demais alternativas tenham sido testadas (BRADUL; PAN, 2010).

LAMAS são broncodilatadores que agem bloqueando a ação parassimpática nos receptores muscarínicos. O Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) é uma alternativa disponível aos que não tiveram controle da doença com a terapia





de corticoide inalatório mais LABA. Estudos mostraram resultados espirométricos favoráveis e exacerbações menos frequentes. Seu uso é recomendado na etapa 4 de controle (BOLMEIER, 2017).

#### 2.4.3 Antileucotrienos

Os antileucotrienos foram formulados com objetivo de bloquear os leucotrienos responsáveis pela broncoconstrição, através da inibição das enzimas catalisadoras ou bloqueio dos receptores cisteínicos. Zafirlukast (Accolate®) e Montelukast (Singulair®) são dois tipos de antileucotrienos aprovados no tratamento combinado de escolha, a partir da etapa 2, da asma persistente. O mecanismo de ação consiste no bloqueio dos receptores cisteínicos CysLt1 e CysLt2, dos leucotrienos LTD4 e LTC4, respectivamente. O efeito é a diminuição da hiperresponsividade brônquica, da broncoconstrição e da formação de muco, bem como a inibição do recrutamento de leucócitos por quimiotaxia (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2002).

## 2.5 Asma refratária

É um subtipo de asma caracterizada pela resistência ao tratamento tradicional. Devido a diversidade fenotípica da asma, o diagnóstico de asma refratária deve ser feito com cautela e após a comprovação de todos os indícios. Esse tipo de asma se diferencia pelo descontrole da doença, mesmo quando usadas altas doses de corticoides inalatórios combinados com potentes broncodilatadores. Alguns pacientes apresentam pouca resposta aos corticoides sistêmicos, com aumento da frequência e intensidade das exacerbações, e apesar de ser minoria, não poucas vezes, precisam de internação e em alguns casos de ventilação mecânica. Estudos recentes têm mostrado os eosinófilos como possíveis marcadores, pois metade dos casos são comprovadamente de asma eosinofílica, com contagem elevada de eosinófilos de escarro e séricos (KATIAL *et al.*, 2017).



Entretanto, outros estudos têm indicado a existência da asma refratária não eosinófila, comprovada em pacientes com ausência de eosinófilos de escarro repetido. Resultados obtidos nesses estudos, relacionaram esse endotipo de asma à aspectos como obesidade e sobrepeso, que podem estar associados com a resistência aos corticoides (MCGRATH *et al.*, 2012). A terapêutica atual da asma refratária visa a utilização de novas terapias biológicas que possam auxiliar o tratamento clássico a obter níveis satisfatórios de controle. Sendo assim, anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos com a finalidade de ação sobre a inflamação crônica. Essa dinâmica é possível através da inibição de mediadores inflamatórios como anticorpos e interleucinas (KATIAL *et al.*, 2017; BOLMEIER, 2017).

## **2.6 Novas terapias biológicas**

### **2.6.1 Omalizumab**

Omalizumab (Xolair®) é um anticorpo monoclonal anti-IgE utilizado por via subcutânea na asma extrínseca grave. Desde 2016, foi aprovado o uso em crianças acima de seis anos, desde que tenha histórico de asma eosinofílica, resistente às terapias combinadas tradicionais. Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio dos receptores de IgE na superfície dos mastócitos e basófilos que impedirá a cascata inflamatória e conseqüentemente os sintomas encontrados nas exacerbações. Estudos mostraram, melhoria da função pulmonar e diminuição das crises, resultando em melhor qualidade de vida no paciente. Nos estudos desenvolvidos foram observados efeitos adversos de anafilaxia, que embora raros, merecem atenção. É recomendado, portanto, que o paciente permaneça em observação após uso do anticorpo (STOKES, 2017; KATIAL *et al.*, 2017).

Apesar de sua recomendação ser em casos de asma alérgica, estudos mostraram a sua eficácia em pacientes com asma intrínseca, sem histórico de alergias, porém com diagnóstico de asma grave e resistente às medicações. Após a utilização de Omalizumab foram observados melhoria em todos os parâmetros



presentes na classificação de controle da asma. Estudos estão sendo desenvolvidos e hipóteses têm sido levantadas na busca de repostas sobre a ação benéfica de Omalizumab, em pacientes não alérgicos (MENZELA *et al.*, 2011; LOMMATZSCH *et al.*, 2013).

### 2.6.2 Reslizumab

Reslizumab (Cinqair®) é um anticorpo monoclonal que age bloqueando os receptores da citocina IL5 na superfície dos eosinófilos. É indicado em pacientes com asma grave refratária eosinofílica e que não atendem aos medicamentos clássicos de alívio e controle. Estudos recentes comprovaram a eficácia dos mecanismos de ação das terapias biológica anti-IL-5 no controle da asma eosinofílica, com diminuição da quantidade de eosinófilos séricos e no escarro, proporcionando ao paciente melhor função pulmonar e diminuição da frequência das exacerbações, além de reduzir o uso de broncodilatadores de resgate e corticóides orais (CHUNG *et al.*, 2014).

O Reslizumab foi aprovado para uso em pacientes acima de 18 anos e que possuem os caracteres do endotipo eosinófilo de asma. A administração é por infusão intravenosa, em doses mensais de 3 mg/kg. É metabolizado por enzimas proteolíticas e possui meia vida de 24 dias. Alguns estudos mostraram reações adversas como anafilaxia e surgimento de neoplasias malignas diversas em proporções de 0,3% e 0,6% respectivamente, nos pacientes submetidos aos ensaios clínicos. Outras alterações encontradas foram o aumento da creatina fosfoquinase e dores na orofaringe (HOM; PISANO, 2017; CHUNG *et al.*, 2014). Há estudos que demonstram a eficácia prolongada de Reslizumab em doses específicas para cada peso corporal, com grande margem de segurança, no período de dois anos (MURPH *et al.*, 2017).

## 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração os aspectos observados, é perceptível a necessidade de novas pesquisas e desenvolvimentos de terapias eficazes que

atendam os pacientes com asma refratária independente dos fenótipos e endotipos apresentados. Logo, os estudos devem estar voltados a atender a necessidade de controle nos pacientes, que apresentam resistência ao tratamento padrão, estabelecido nas cinco etapas de controle. Deve-se, portanto, levar em consideração que a asma é uma doença heterogênea e que possui múltiplas vias de ativação, que pode evoluir à uma inflamação crônica irreversível das vias aéreas com remodelação brônquica e que não deve ser subestimada com relação ao seu poder deletério no organismo. Diante disso, esforços devem ser concentrados no estudo das vias inflamatórias para melhor conhecimento da fisiopatologia, possibilitando o surgimento de estratégias terapêuticas universais que atendam com eficácia e segurança a todos os pacientes.

## REFERÊNCIAS

BOLLMEIER, S. **Clinical updates on the management of asthma.** The american journal of managed care, vol 23, n01, s3-s11, 2017.

BRADUL, A.C; PAN,G.D. **The FdA and safe of long-action beta agonists in the tretment of asthma.** The new england journal of medicine, p 1169-1171, april 1, 2010.

BRASIL. III Consenso brasileiro de manejo da asma.Jornal brasileiro de imunologia. v 28, s1, junho, 2002.

BRASIL. **IV diretrizes brasileira no manejo da asma.** Jornal brasileiro de pneumologia. V 32, p s447- s474, 2006.

BRASIL, **Ministério da Saúde.** Formulário terapêutico nacional, ed 2, 2010.

CHUNG, K.F *et al.* **International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma.** European Respiratory Journal, p 343–373, april 01, 2014.

Diretrizes da sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia para o manejo da asma. Jornal brasileiro de pneumologia, vl 38, p s1-s46, abril, 2012.

Global Initiative for Asthma. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017.** Curr open allergy clinical and immunology, p 99-103, april, 2017.

HOM, S; PISANO, M. **Reslizumab( Cinqair) An interleukin-5 antagonist for severe asthma of the Eosinophilic Phenotype.** P&T community, vol 42, n09, p 564-568, sept 2017.

KATIAL, R.T *et.al.* **Changin paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies.** Journal of allergy and clinical immunology in practice, v 05, n2, s1 - s14, march/april, 2017.



LIMA, L.M; FRAGA, C.A.M; BARREIRO, E.J. **Agentes antiasmáticos modernos; antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos.** Quimica Nova, vol 25, n05, p825-834, 2002.

LOMMATZSCH, M *et al.* **Against all odds:anti-igE for intrinsic asthma?** Thorax journal, may 23, 2014.

MCGRATH, K.W *et al.* **A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic.** Journal of Respiratory and critical care medicine, vol 185, n6, p 612-619, mar 15, 2012.

MENZELLA, F.*et al.* **Long-term benefits of omalizumab in a patient with severe nonallergic asthma.** Allergy asthma& clinical immunology, 2011.

MURPHY, K *et al.*.**Long term safety and efficacy of Reslizumab in patients with eosinophilic asthma.** The journal of allergy and clinical immunology in practice, p 1572-1581, Nov/Dec, 2017.

National Asthma Education and Prevention Program. **Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007.** J Allergy Clin Immunol, vol 120, n5, p 94-138, Nov, 2007.

PELAIA, G *et al.*. **Role of biologics in severe eosinophilic asthma – focus on reslizumab.** Dove press journal, Therapeutics and Clinical Risk Management, p 1075-1082, july 1, 2016.

PEREIRA C.A.C *et al.* **Eficácia e segurança de dois inaladores de pó seco usados para aplicação de furoato de metasona em pacientes com asma.** Jornal brasileiro de pneumologia, vol 36, n 4, São Paulo, july/aug, 2010.

POSTMA, D.S; O'BYRNE P.M; PEDERSON, S. **Comparison of the effect of low-dose ciclesonide and fixed-dose fluticasone propionate and salmeterol combination on long – term asthma control.** Chest journal, v 139, n2, nov, 2010.

STOKES, J. **Anti-igE treatment for disorders other than asthma.**Frontiers in medicine. **V04, n 152, p 1-8,sept, 2017.**

WOODRUFF, P.G *et al.* **T-helper type2- driven inflammation Defines Major subphenotypes of asthma.** Journal of Respiratory and critical care medicine. vol 180, n5, p 388-395, Sept 01, 2009.