

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
CURSO DE MEDICINA**

**AFFONSO HENRIQUE REZENDE DA FONSECA  
CARLOS EDUARDO LOPES PAES  
DAVI PEREIRA CANSANÇÃO DE BARROS  
GLAUBER MOTTA RIBEIRO BENTO**

**DIAGNÓSTICO E MANEJO DA ASMA GRAVE**

**VOLTA REDONDA  
2021**

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
CURSO DE MEDICINA**

**DIFICULDADE NO DIAGNÓSTICO E MANEJO DA ASMA GRAVE**

Projeto apresentado ao Curso de Medicina  
como requisito parcial para a conclusão do  
Módulo VII.

Discentes:

Afonso Henrique Rezende da Fonseca  
Carlos Eduardo Lopes Paes  
Davi Pereira Cansanção de Barros  
Glauber Motta Ribeiro Bento

Orientador:

Prof. Gilmar Alvez Zonzin

**VOLTA REDONDA**

**2021**

## RESUMO

Segundo o relatório principal da global initiative for asthma (gina) de 2020, a asma é definida como uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, cursando com características clínicas variáveis, mas que incluem episódios recorrentes de dispneia, dor torácica opressiva, tosse e sibilos que se apresentam de forma variável sendo reversíveis geralmente com ou sem tratamento específico, sendo. A asma de difícil controle é definida como aquela que permanece descontrolada mesmo com a administração de corticoides inalatórios em doses médias/altas somada a uma outra medicação controladora. Atualmente, é possível observar na rede de saúde um claro despreparo para com os pacientes que não respondem ao tratamento convencional da asma por parte dos médicos, o que gera um aumento de morbimortalidade associado a esse perfil de paciente. O presente estudo consiste em uma revisão de literatura sobre a dificuldade de diagnóstico e o manejo de pacientes portadores de asma grave. Tem como objetivo ampliar o entendimento da importância de diagnosticar de forma precisa e realizar um manejo adequado da asma grave, levando em conta que o acesso desses pacientes a centros de referência específicos é sabidamente limitado. Buscaremos caracterizar o perfil dos pacientes que foram considerados portadores de asma grave e as características que envolvem a prescrição de imunobiológico. Aumentar o entendimento a respeito destas indicações se faz cada vez mais necessários, visto que atualmente são medicações disponibilizadas pelo SUS e cobertas por planos de saúde privados por ser de alto custo. Se não prescrita de maneira correta poderá onerar ainda mais o sistema.

## **ABSTRACT**

According to the 2020 Global Initiative for Asthma (GINA) main report, asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation. Difficult-to-control asthma is defined as that which remains uncontrolled even with the administration of inhaled corticosteroids in medium/high doses added to another controlling medication. Currently, it is possible to observe in the health network a clear lack of preparation for patients who do not respond to conventional asthma treatment by physicians, which generates an increase in morbidity and mortality associated with this patient profile. The present study consists of a literature review on the difficulty in diagnosing and managing patients with severe asthma. Its objective is to broaden the understanding of the importance of accurately diagnosing and adequately managing severe asthma, considering that these patients' access to specific referral centers is known to be limited. We will seek to characterize the profile of patients who were considered to have severe asthma, the characteristics that involve the prescription of immunobiologicals. Increasing the understanding of these indications is increasingly necessary, as currently they are medications provided by the SUS and covered by private health centers, and because they are expensive, if not prescribed correctly, it could further burden the system.

## LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Resumo dos tratamentos disponíveis para asma de difícil controle.....13

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	6
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	9
2.1 Classificações de asma .....	9
2.2 Asma de difícil controle .....	10
2.3 Tratamento da asma de difícil controle.....	11
2.3.1 Corticoides inalatórios.....	11
2.3.2 Beta-agonistas de longa duração (LABA) .....	12
2.3.3 Antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) .....	12
2.3.4 Imunobiológicos .....	12
2.3.4.1 Omalizumabe.....	14
2.4 O uso de imunobiológicos .....	16
2.5 Custo do Tratamento.....	18
2.6 Terapia com Imunobiológicos no SUS .....	19
2.7 Cobertura com imunobiológicos por planos de saúde privados .....	20
3. METODOLOGIA.....	22
4. DISCUSSÃO .....	23
5. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo o relatório principal da Global Initiative for Asthma (GINA) de 2020, a asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, possuindo diagnóstico clínico que é realizado através do histórico de sintomas. Dentre eles estão: sibilos, tosse e pressão torácica. (GINA, 2020) Um estudo recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicou que entre adultos brasileiros de 18 a 45 anos, 23% tiveram sintomas característicos de alguma forma de asma no último ano. No entanto, apenas 12% da amostra tinha diagnóstico prévio de asma. (PIZZICHINI, 2020)

A asma de difícil controle é definida como “aquela que permanece descontrolada” mesmo com a administração de corticoides inalatórios em doses médias/altas somada a uma outra medicação controladora e que necessitaria a busca de medidas adicionais, visando alcançar o objetivado bem-estar do paciente. (GINA, 2020)

A asma grave é um subgrupo da doença de difícil controle. Ela é definida quando, mesmo com o tratamento otimizado e eliminados os fatores que contribuem para o descontrole dos sintomas, as manifestações ainda persistem e é observado uma piora do quadro clínico do paciente e risco de exacerbação. Caso houver uma redução da dose dos medicamentos administrados, ou então quando o paciente necessita da utilização de corticoides por via oral de forma contínua, e também em cursos recorrentes frequentes durante o ano que têm potencial de gerar efeitos adversos graves (GINA, 2020).

O desenvolvimento na compreensão de que a asma grave é complexa e heterogênea, além dos avanços que culminaram no conhecimento de sua fisiopatologia com ênfase em diferentes fenótipos e endotipos, permitiram novas abordagens para seu diagnóstico e caracterização, bem como resultaram em mudanças consideráveis em seu manejo farmacológico e de tratamentos. Sendo assim, se estabelece a definição de asma grave (GINA, 2020).

Um estudo publicado por Hekking et al. indicou que 17,4% casos de asma são de difícil controle e que apenas 3,6% dos pacientes portadores de asma têm a forma grave da doença. (HEKKING et al., 2015)

A asma de difícil controle é uma condição séria que requer atenção médica especializada devido a sua alta morbidade, entretanto nem toda asma de difícil controle é classificada como grave. Atualmente, é possível observar na rede de saúde um claro despreparo para com os pacientes que não respondem ao tratamento convencional da asma por parte dos médicos, o que gera um aumento de morbimortalidade associado a esse perfil de paciente. Com isso, os sintomas continuarão descontrolados e haverá um aumento do número de crises e possíveis complicações da asma, incluindo o risco de morte. (HEKKING et al., 2015)

O termo “asma” é utilizado para descrever desde os casos mais leves da doença até os mais graves. Dessa forma, diagnosticar a presença asma como sendo um caso leve ou grave no paciente, dentro do serviço de saúde geral (fora de centros de referência) se mostra fundamental e de grande importância para o tratamento adequado do mesmo, pois existem diversas opções terapêuticas utilizadas nos diferentes fenótipos e vias moleculares (endotipos) da doença com resultados que dependem da resposta do corpo a cada medicamento administrado (KURUVILLA et al., 2019).

Dentre as alternativas para os pacientes portadores da forma grave da asma, que não são adequadamente controlados através da terapêutica convencional, é levantada a possibilidade do uso de medicamentos do grupo dos imunobiológicos que são drogas que têm como mecanismo de ação atuar em alvos específicos da resposta imunológica. (KURUVILLA et al., 2019)

Com isso em mente, é preciso considerar que os benefícios que os imunobiológicos oferecem só serão observados se for realizada a identificação correta dos pacientes e a escolha adequada da medicação. Resultados de ensaios recentes indicam que bloquear o padrão T2 da resposta imunológica está entre as melhores opções para o tratamento da maior parte desses pacientes, entretanto há uma proporção de asmáticos que possuem um padrão de inflamação T2 baixa, fazendo com que os imunobiológicos atualmente disponíveis que atuam nesse padrão não sejam efetivos, indicando a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos, com outras vias de ação. Estudos em andamento indicam que medicamentos que atuam

em outras vias da resposta imunológica podem ser efetivos para o controle da asma originada de mecanismos distintos do mecanismo T2. (REIS, 2018; MACHADO, 2018)

Tendo em vista que a asma é uma doença que afeta milhões de brasileiros, mesmo que seu subgrupo de asma grave não seja tão expressivo numericamente, os efeitos negativos em relação à qualidade de vida e risco de morte desses pacientes merecem destaque, bem como as dificuldades em relação à identificação adequada e o manejo correto desses pacientes. Dessa forma, evidencia-se a necessidade de abordar esse tema, especialmente pela escassez de conteúdo bibliográfico baseado em experiências de mundo real em nível de Brasil sobre o assunto, tanto em relação ao seu diagnóstico correto quanto ao tratamento indicado.

O artigo tem como objetivo ampliar o entendimento da importância de diagnosticar de forma precisa e realizar um manejo adequado da asma grave, dentro da realidade e do cotidiano de atenção à saúde dos pacientes portadores de asma, levando em conta que o acesso desses pacientes a centros de referência específicos é sabidamente limitado. Buscaremos caracterizar o perfil dos pacientes que foram considerados portadores de asma grave, as características que levam a indicação de medicamento imunobiológico, a caracterização dos medicamentos imunobiológicos para asma grave e suas peculiaridades, o porquê da escolha de deter cada um dos imunobiológicos e o padrão de responsividade apresentado por cada um desses pacientes após a introdução da terapêutica. Assim, aumentar o entendimento a respeito destas indicações se faz cada vez mais necessários, visto que atualmente são medicamentos, alguns disponibilizados no SUS e, por lei, alguns cobertos pela rede privada sendo de elevado custo. Se não prescrita de maneira correta poderá onerar ainda mais o sistema.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

A asma é caracterizada como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, sendo a avaliação da função pulmonar e o histórico de sintomas como: tosse, sibilos e pressão torácica componentes do diagnóstico clínico. (GINA 2020).

Um estudo recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicou que entre adultos brasileiros de 18 a 45 anos, 23% tiveram sintomas característicos de alguma forma de asma no último ano. No entanto, apenas 12% da amostra tinha diagnóstico prévio de asma. (PIZZICHINI, 2020)

A função pulmonar e os sintomas variam com o tempo e com a situação do paciente. Eles podem melhorar espontaneamente ou somente com o uso de medicamentos, sendo também possível observar episódios de crise, que podem ser fatais. A inflamação e hiperresponsividade das vias aéreas geralmente persistem mesmo quando os sintomas estão ausentes, mas podem ser tratados com medicamentos. (GINA, 2021)

Grupos com características demográficas, clínicas ou patofisiológicas similares são chamados de fenótipos (GINA, 2021). Os endotipos descrevem os mecanismos patofisiológicos distintos a nível molecular e o entendimento dos endotipos permite o uso de tratamentos personalizados, principalmente em pacientes com asma grave. (KURUVILLA et al., 2019)

### **2.1 Classificações de asma**

A avaliação da asma leva em conta o controle dos sintomas e risco de complicações futuras. Para a avaliação dos sintomas estão disponíveis questionários padronizados que observam a frequência e gravidade dos sintomas, limitações de atividades, frequência do uso de medicamentos para aliviar os sintomas e outros

fatores. Através da utilização frequente destas ferramentas é possível classificar a asma como controlada, parcialmente controlada ou descontrolada. (GINA, 2021)

Para a avaliação do risco de complicações futuras é necessário identificar se o paciente corre o risco de ter um número maior de crises, limitação de fluxo de ar persistente e efeitos adversos de medicamentos. (GINA, 2021)

O controle insatisfatório de sintomas, alto uso de beta agonistas de curta duração, fumar e comorbidades como sinusite aumenta o risco de crises futuras. O declínio acelerado de função pulmonar indica uma possível limitação de fluxo de ar irreversível e hematomas frequentes, aumento do risco de osteoporose, catarata e glaucoma são indicadores de efeitos adversos dos medicamentos. (GINA, 2021)

A asma também pode ser classificada com base em sua gravidade, como leve, moderada ou grave, também chamada de asma de difícil controle. Essa classificação é feita com base no nível de tratamento necessário para o controle dos sintomas apresentados pelo paciente e pode mudar ao longo da vida. (GINA, 2021)

## **2.2 Asma de difícil controle**

Existem dois tipos de pacientes que se encaixam no grupo da asma de difícil controle, o primeiro tipo não consegue controlar os sintomas por causa de comorbidades, fatores ambientais ou psicossociais, técnica de administração e aderência aos medicamentos insatisfatória, diagnóstico incorreto da asma ou outros motivos. Este paciente é mais comum e o caminho para o controle da doença deve ser iniciado, eliminando os fatores que contribuem para a complicação dos sintomas. (GINA, 2021)

O segundo tipo de paciente não consegue controlar os sintomas mesmo com doses altas de múltiplos medicamentos e a devida atenção para a eliminação dos fatores mencionados acima. Este paciente deve ser referido a um profissional especializado nesta área para um diagnóstico mais detalhado, entrando no campo onde se começa a pensar sobre a possibilidade do uso de imunobiológicos em questão ou outros tratamentos personalizados. (GINA, 2021)

Pacientes com este tipo de asma sofrem com os sintomas no dia a dia, efeitos adversos dos medicamentos, crises mais frequentes e limitação na escolha de profissão e atividades físicas (GINA, 2021).

A asma de difícil controle é uma condição séria que requer atenção médica especializada devido a sua alta morbidade. Um estudo publicado indicou que 17,4% casos de asma são de difícil controle e que apenas 3,6% continuam a apresentar sintomas mesmo com o tratamento e fatores contribuintes otimizados. (HEKKING et al., 2015)

## **2.3 Tratamento da asma de difícil controle**

O objetivo do tratamento da asma é controlar a doença pela redução ou dissipação dos sintomas e exacerbações, trazendo uma melhoria na qualidade de vida do paciente, proporcionando liberdade para realização das atividades e redução na dosagem das medicações usadas pelo paciente. (FIALHO et al, 2019)

O tratamento da asma grave é dividido em tratamento de alívio, de manutenção ou controle, favorecido por terapias medicamentosas combinadas. O tratamento de resgate é utilizado no período de crises agudas ou exacerbações com uso de broncodilatadores de curta duração e corticoides sistêmicos. Já o tratamento de manutenção, é usado para realização do controle eficaz da asma com uso de corticoides inalatórios, antileucotrienos, broncodilatadores de longa duração, imunomoduladores e outros. (FIALHO et al, 2019)

As recomendações atuais de tratamento da asma grave incluem como tratamento preferencial doses altas de corticoide inalatório (CI) + beta-agonistas de longa duração (LABA). No caso de paciente não controlado pode-se associar antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) e/ou imunobiológico. (DE CARVALHO-PINTO et al., 2021)

### **2.3.1 Corticoides inalatórios**

Corticoides inalatórios (CI) são medicamentos de primeira escolha no tratamento dos sintomas da asma persistente, sendo ela, altamente efetiva na

redução da inflamação das vias aéreas, melhorando a função pulmonar e agindo nos sintomas da asma, além de reduzir as exacerbações da doença. (JENTZSCH ET AL, 2019)

O uso prolongado desta terapia pode causar efeitos adversos locais, como irritação da garganta, disfonia e candidíase, e também a sua utilização em doses altas, por um longo período, aumenta o risco de efeitos colaterais a nível sistêmicos, causando redução da densidade mineral óssea, catarata, glaucoma, supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e infecções respiratórias (incluindo tuberculose). (DE CARVALHO-PINTO et al, 2021)

### **2.3.2 Beta-agonistas de longa duração (LABA)**

LABAS são broncodilatadores adrenérgicos de ação prolongada, e seus efeitos podem durar 12 horas, sendo utilizados a partir da etapa 3 do controle da asma. (FIALHO et al, 2019)

### **2.3.3 Antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA)**

LAMAS são broncodilatadores que bloqueiam a ação parassimpática nos receptores muscarínicos, em que estudos mostraram resultados espirométricos favoráveis e exacerbações menos frequentes. Seu uso é recomendado na etapa 4 de controle. (FIALHO et al, 2019)

### **2.3.4 Imunobiológicos**

Os imunobiológicos são um método de tratamento inovador, por serem altamente seletivos e direcionados, tendo como base seus efeitos a inibição de alvos moleculares ou células específicas que estão diretamente envolvidas na patogênese da asma. (SILVA et al, 2021)

Essa classe de medicamentos proporciona a oportunidade para escolher seletivamente a terapia de acordo com o fenótipo da asma. Com isso, as terapias biológicas estão cada vez mais consideradas opções viáveis como medicamentos

controladores da asma de difícil controle (SILVA et al, 2021), sendo eles o omalizumabe, mepolizumabe, reslizumabe, benralizumabe e outros. (REIS, 2018)

**Tabela 1** - Resumo dos tratamentos disponíveis para asma de difícil controle.

Isotipo	Anticorpo Monoclonal	Epítipo Alvo	Principais efeitos na asma
IgG1 humanizado	Omalizumab (Genentech / Roche and Novartis)	IgE (dimínio CH2 e CH3)	Diminui as taxas de exacerbação e permite reduções nas doses de manutenção dos corticoides orais.
	Quilizumab	Segmento M1 da IgE	Reduz significativamente IgE total e IgE específica para alérgenos.
	Mepolizumab	IL-5	Diminui significativamente as taxas de exacerbação e é poupador de corticoides orais.
	Benralizumab (MedImmune / AstraZeneca)	IL-5R $\alpha$	Melhora o controle e redução das exacerbações quando usados no tratamento de pacientes com asma que apresentam eosinofilia persistente.
	Tralokinumab (MedImmune / AstraZeneca)	IL-13R $\alpha$ 1 e IL-13R $\alpha$ 2	Melhora a função pulmonar e reduz as exacerbações da asma.
IgG4 humanizado	Dupilumab (Regeneron Pharmaceuticals)	IL-4R $\alpha$	Melhora significativamente os sintomas e reduz o risco de exacerbações.
	Reslizumab (Teva Pharmaceuticals)	IL-5	Melhora as funções das vias aéreas e controla as exacerbações no tratamento de pacientes que apresentam eosinofilia persistente.

	Lebrikizumab (Genentech / Roche)	IL-13 (epítopo de ligação IL- 4R $\alpha$ )	Melhora a taxa de exacerbações e na função pulmonar.
--	--	--	---

#### 2.3.4.1 Omalizumabe

O omalizumabe é o primeiro dessa classe, tendo com mais de uma década de uso. É um anticorpo IgG1 monoclonal humanizado dirigido para IgE que reduzindo seus níveis no organismo, sendo utilizado para tratar a asma grave e urticária crônica. Ele se liga a IgE no domínio ou região C $\epsilon$ 3, interrompendo a interação com os receptores Fc $\epsilon$ RI e Fc $\epsilon$ RII na membrana dos basófilos e dos mastócitos, suspendendo a degranulação destas células, e também a liberação de mediadores da reação inflamatória. (REIS, 2018)

Estudos mostram que o omalizumabe em comparação com placebo, reduz em 25% as exacerbações, diminuindo o número de hospitalizações e permite reduzir a dose de corticoide inalatório. (PIZZICHINI, 2020)

Esse fármaco está indicado para portadores de asma grave com idade  $\geq$  6 anos. A dose é variável de acordo com peso (20-150 kg) e IgE sérica total (30-1.500 UI/mL), administrado por via subcutânea, a cada 2 ou 4 semanas. (PIZZICHINI, 2020)

#### 2.3.4.2 Reslizumabe

O reslizumab é um anticorpo monoclonal IgG4k contra IL-5 que impede a ligação com os eosinófilos, tendo vários ensaios comprovando a sua segurança e eficácia para a administração em asmáticos com hipereosinofilia, desempenhando uma melhor estabilização da doença, principalmente em relação às taxas de exacerbação 81,87-90. Ele é indicado como terapia de manutenção adicional para pacientes com asma grave, com idades de 18 anos ou mais e fenótipo eosinofílico. (REIS, 2018)

Sua dosagem recomendada é de 3 mg/kg intravenoso a cada 4 semanas, apresentando melhoras muito satisfatórias da função pulmonar, reduzindo sintomas

da asma 2 a 3 dias após a sua primeira infusão, persistindo esses efeitos até 24 meses. (REIS, 2018)

Esse medicamento é eficaz na redução do uso de corticoides orais sistêmicos e na melhora da qualidade de vida dos pacientes reduzindo o número de exacerbações da asma, principalmente em pacientes com fenótipo de asma de início tardio. (REIS, 2018)

O Reslizumabe se mostrou bem tolerado, sendo dores de cabeça, infecções e agravamento do quadro asmático seus principais efeitos colaterais. (SILVA et al, 2021)

#### **2.3.4.3 Benralizumabe**

O benralizumabe é um antagonista que se liga aos receptores da IL-5, ele mostrou ter efeito em reduzir os eosinófilos do sangue e das vias aéreas, sendo capaz de diminuir as taxas de exacerbação e gerar melhora do VEF1 dos pacientes asmáticos que possuem altas percentagens de eosinófilos no pré-tratamento<sup>91-93</sup>. (REIS, 2018)

Os pacientes com eosinofilia, de pelo menos 300 células/ $\mu$ L, apresentam uma redução das taxas de exacerbações quando em uso do fármaco na dose de 20 mg e 100 mg SC, a cada 30 dias, (REIS, 2018) devendo ser administrada por via subcutânea a cada quatro semanas para as primeiras três doses e depois a cada oito semanas. (SILVA et al, 2021)

Ao reduzir a inflamação eosinofílica e as exacerbações de asma, ele melhorar o fluxo de ar e a hiperinsuflação pulmonar, aliviando os sintomas respiratórios e a dependência de corticoides orais. (PELAIA, 2020)

#### **2.3.4.4 Mepolizumab**

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a IL-5 de se ligar aos seus receptores nos eosinófilos, reduzindo a inflamação eosinofílica, (PELAIA, 2020) as exacerbações, o uso de corticoides orais, e melhorando o controle

da asma, devendo ser administrado por via subcutânea na dose de 100 mg em pacientes com asma eosinofílica não controlada. Sendo visto principalmente nos que apresentam exacerbações e que estão em uso crônico de corticoides orais (REIS, 2018).

Em estudo, os pacientes tiveram uma média de 6 exacerbações em 12 meses antes do início do uso do fármaco, sendo reduzida a um evento (intervalo de 0–2) nas primeiras 20 semanas de tratamento, além de apresentar um efeito poupador de glicocorticoide significativo em pacientes que fazem uso de corticoides orais diariamente para controlar a asma. (RENNER et al, 2020)

Além de que foi observado uma redução de doses medias de esteróides, sendo de 6,25 mg por dia no início do estudo a 2,5 mg por dia na oitava semana de uso. (RENNER et al, 2020)

#### **2.3.4.5 Dupilumab**

O dupilumab atua bloqueando a sinalização das interleucinas 4 e 13, sendo indicado para tratar de manutenção adicional em pacientes com asma tipo 2 reconhecida por eosinófilos e/ou presença de óxido nítrico exalado fracionado (FeNO) em altas quantidades no sangue mal controlada com doses altas de corticoide inalatório e outros medicamentos (SILVA et al, 2021).

O dupilumab é de grande importância na redução do risco de asma grave, sendo adicionado à terapia convencional, que inclui LABAs e os glicocorticóides, melhorando os valores de VEF1 e reduzindo a taxa de risco de exacerbações graves em pacientes com asma grave. (RATHINAM, 2019)

### **2.4 O uso de imunobiológicos**

De acordo com diretrizes e sugestões internacionais, o manejo para a asma e os critérios para o seu tratamento deve ser feito a partir de etapas, para que assim

seja possível visualizar o incremento do tratamento à medida que a sua gravidade seja aumentada (PIZZICHINI, 2020).

Os pacientes devem ter um histórico de asma grave e estarem usando continuamente e em doses altas CI em associação com LABA (broncodilatadores de ação prolongada), e com um terceiro medicamento de controle quando possível (tiotrópio, antileucotrienos, teofilina de longa duração), precisando ter uma adesão adequada e técnica correta de uso das medicações inalatórias, excluídas e/ou tratadas comorbidades, que ainda permanecem sem o controle da doença. (REIS,2018) Sendo indicado o uso de imunobiológicos no tratamento de asma grave quando a doença se encontra em sua forma descompensada. (CHUNG et al., 2018).

O tratamento deve focar especialmente na redução da inflamação e sua manutenção deve variar de acordo em como o paciente e seu estado se encontra. O objetivo do manejo é manter a doença em controle pelo máximo de tempo possível de acordo com a sua gravidade (GINA, 2020).

Pacientes asmáticos que apresentam as formas mais graves e de difícil tratamento da doença, com dosagem de IgE sérica de 30 a 1500 UI/ml, devem ser considerados para teste terapêutico com anticorpos monoclonais (Andrade et al. 2018).

Segundo conta no Guidelines GINA (2020), os critérios de elegibilidade de pacientes para a terapêutica com anticorpos monoclonais são: boa adesão terapêutica e boa técnica de inalação; exacerbações graves frequentes ( $\geq 2$  no ano anterior); dois ou mais ciclos intermitentes de tratamento com corticoides sistêmicos no ano anterior. (GINA, 2020).

Por ser uma doença de difícil controle, mesmo otimizando o tratamento e eliminando os fatores contribuintes para o descontrole dos sintomas, as manifestações ainda não persistentes, portanto, o manejo para o tratamento é vantajoso quando feito de forma correta, apesar de ainda assim não haver total controle da doença (GINA, 2020). De acordo com Pizzichini em 2020, algumas evidências mostraram que a maioria dos pacientes portadores da doença tem seu agravo a partir da inflamação das vias aéreas, então, com o tratamento adequado

direcionado a partir desses sintomas pode-se obter um controle maior da doença. (PIZZICHINI, 2020)

Ainda que haja avanços no manejo farmacológico da asma, a doença é consideravelmente complexa com fenótipos e endótipos diferentes, fazendo com que o nível do controle da mesma seja de continua dificuldade, tendo uma morbidade elevada (PIZZICHINI, 2020).

Os imunobiológicos apresentam como vantagem alta afinidade e especificidade para o alvo, são biologicamente estáveis, apresentando uma meia vida de eliminação longa além de serem degradados à aminoácidos, desta forma, não produzindo metabolitos tóxicos. Como desvantagem o autor apresenta o alto custo de prevenção da exacerbação, o maior fator limitante para o uso rotineiro desta terapia. (LIMA et al., 2019)

No Brasil, o uso de imunobiológicos tem sido revolucionário no tratamento da asma grave de difícil controle, sendo liberado pela ANVISA para uso no Brasil apenas 4 deles, os quais são omalizumab, mepalizumab, benralizumab, dupilumab, com estudos provando sua eficiência no tratamento da asma grave e a segurança na utilização dos mesmo. (DE CARVALHO-PINTO et al, 2021)

## **2.5 Custo do Tratamento**

Falta de controle da doença está diretamente relacionado a maior impacto financeiro quando comparado à doença controlada. Mesmo que grande parte dos pacientes obtenha o controle da doença nas primeiras 4 etapas do manejo, de acordo com o GINA, parte dos pacientes necessitam da 5ª etapa na tentativa de diminuir as exacerbações. No entanto, apesar dos benefícios do uso da medicação no controle da doença, um impeditivo comum a todos os imunobiológicos aprovados pelo FDA para o controle da asma grave, uma característica impeditiva comum entre eles é seu custo alto aos pacientes, médicos e seguradoras, principalmente governamentais. (PIZZICHINI,2020; GINA,2020; CONITEC,2021; CONITEC, 2019a)

Excluindo custos de administração e os indiretos ao paciente, tais como tempo de uso, os valores, em dólares americanos, no atacado pode variar de \$ 879 a \$ 47502. (ANDERSON, 2019)

A abordagem de análise utilizada é a de custo-utilizada, sendo os benefícios medidos em anos saudáveis equivalentes ajustados à qualidade, expresso comumente como QALYs. De acordo com o ICER, define que a terapia com imunobiológicos para vantajosa, os valores deveriam ser de \$ 100.000 e 150.000 por QALY obtido, no entanto, descobriu-se que o incremento no custo foi de \$ 325.000 a \$ 391.000 (dólares de 2018) a cada QALY ganho. (ANDERSON, 2019)

Neste relatório, o Conselho sugeriu que para atingir valores economicamente válidos, deveria haver uma redução de custo de 62 a 80% no atacado de 2018. Ao restringir o uso apenas aos pacientes responsivos à medicação ou aos que utilizam terapia de corticoide oral ao longo prazo, o custo reduziria para \$ 174.000 por QALY ganho. Neste contexto, ao acrescentar pacientes com dados clínicos favoráveis, os dados incrementais ao longo da vida são de \$ 156.000 por QALY, o que é economicamente mais aceito. (ANDERSON, 2019)

## **2.6 Terapia com Imunobiológicos no SUS**

O alto impacto financeiro na terapia com imunobiológicos é um fator limitante de acesso à população. No entanto, após longos anos de discussão sobre a implementação de novas drogas no Sistema Único de Saúde (SUS), há a disposição de duas novas drogas para o tratamento da asma grave: Omalizumab e Mepolizumab. (CONITEC 2019 b; CONITEC, 2021)

O Omalizumab começou a ser sugerido primeiramente. A primeira resposta negativa, foi obtida pelos membros da CONITEC na 8ª reunião do dia 06/09/2012, quando decidiram por unanimidade a não incorporação da terapia. Após consulta pública, na 3ª reunião do dia 20/12/2012 os membros ratificaram a decisão por unanimidade. (CONITEC, 2013)

Anos depois, o omalizumab voltou a ser assunto a ser discutido pelo CONITEC, recebendo como recomendação preliminar novo parecer contrário à incorporação ao SUS, sendo novamente enviado à consulta pública. Desta vez, no entanto, após

consultoria, durante a 83ª reunião ordinária realizada nos dias 06 e 07 de novembro de 2019, foi incorporado o uso do omalizumab ao SUS, para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada, mesmo com uso de corticoide inalatória associado a beta-2 agonista de longa ação. Desta forma, após a publicação da Portaria Nº 64, de 27 De Dezembro de 2019 tornou-se o primeiro imunobiológico disponibilizado pelo sistema para o tratamento da asma grave. (CONITEC 2019 a; CONITEC 2019 b; BRASIL, 2019)

Recentemente, duas novas terapias com imunobiológicos foi foco de debate no CONITEC: Benralizumab e o Mepolizumab. Após todo embasamento exposto, os membros do conselho deliberaram recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ambas as medicações na 95ª Reunião Ordinária do Plenário da CONITEC, em 04 de março de 2021. No entanto, após ser enviado à consultoria pública, na 97ª Reunião, os membros deliberaram, por unanimidade, a recomendação final de incorporação do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária, sendo mantida a não incorporação do benralizumabe. Sendo assim, após a publicação da Portaria SCTIE/MS Nº 22, De 28 de Maio De 2021, o mepolizumabe é a segunda terapia direcionada ao tratamento da asma grave, disponibilizado pelo SUS. (CONITEC, 2021; BRASIL, 2021b)

Apesar dos benefícios que podem ser levados a uma população elegível com estimativa para 2023 de 76.288 pacientes com asma eosinofílica grave, o alto custo já discutido anteriormente foi um dos pontos negativos à inclusão da droga pelo SUS, discutidos pela CONITEC. (CONITEC, 2021)

## **2.7 Cobertura com imunobiológicos por planos de saúde privados**

Resolução Normativa de 24 de fevereiro de 2021, que estabelece atualização do rol de procedimentos obrigatórios a serem cobertos por planos de saúde privados, contratados a partir do ano 1999. (BRASIL 2021a)

No tratamento para asma grave, torna-se obrigatória a cobertura de omalizumabe como terapia complementar da asma alérgica grave quando atendido os seguintes critérios:

- a) Asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta 2 agonista de longa duração; e

- b) Evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica in vitro; e
- c) IgE sérica total, antes do início do tratamento, maior ou igual a 30 UI/ml; e
- d) Uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.

Tratamento para asma eosinofílica grave, através do uso de benralizumabe ou mepolizumab para o tratamento complementar, quando preenchido todos os seguintes critérios:

- a) Asma não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta 2 agonistas de longa duração; e
- b) Contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses; e
- c) Uso contínuo de corticoide oral para controla da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano. (BRASIL 2021a)

### **3. METODOLOGIA**

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura sobre a dificuldade de diagnóstico e o manejo de pacientes portadores de asma grave.

Foi realizada uma revisão de literatura contendo materiais que abordassem o tema. Como estratégia de busca, utilizou-se os descritores “asma”, “asma grave” “corticoterapia” e “imunobiológicos”.

Os materiais utilizados estavam disponibilizados de forma gratuita nas plataformas de pesquisa Scielo, Pubmed, MEDLINE e Google Scholar, na forma de artigo, livros e teses, publicados nos idiomas português, espanhol e inglês.

#### 4. DISCUSSÃO

A classificação dos fenótipos de asma ainda é de dificuldade para o clínico e generalista. Ainda é percebida, de maneira indiscutível, dúvidas quando o asmático não responde bem e não se consegue boa estabilidade clínica com o uso do tratamento convencional, padrão para a asma. Em um cenário de país com dimensões continentais como o Brasil e com poucos centros de referência que possam ser encaminhados os pacientes e, muitas vezes, distante, torna-se necessário aumentar as informações e o preparo no reconhecimento da doença de difícil controle.

Desta forma o manejo adequado da doença inicia-se através do conhecimento e identificação dos pacientes que se encaixam na fase V e os que serão respondedores ao tratamento, com a correta fenotipagem, para prescrição e direcionamento da terapia medicamentosa mais indicada ao caso.

No cenário brasileiro, as leis têm mudado e a saúde pública tem se atualizado a fim de acompanhar a evolução da medicina e oferecer aos seus usuários um tratamento mais avançado, com novas terapias. Neste contexto, é um grande avanço, pois o que era restrito apenas a uma parcela da população com melhores possibilidades financeiras, atualmente ocorre uma ampliação do acesso aos pacientes que dependem da rede pública.

Parte dos pacientes brasileiros asmáticos, portadores da doença de difícil controle têm novas possibilidades terapêuticas promissoras de maneira gratuita, que levam a um menor número de exacerbações, menor idas ao pronto socorro, menos riscos de internações no ano, dentre outras vantagens oferecidas pelos imunobiológicos levando a uma melhor qualidade de vida e melhor controle do quadro clínico.

Tendo em vista todos os benefícios levados aos pacientes no controle da doença a aqueles que realmente possuem indicação, estas ainda são medicações de alto custo. Esta terapia assume papel principal no controle da doença grave, portanto de extrema necessidade a correta indicação terapêutica a fim de não onerar ainda mais o sistema de saúde público e privado, de maneira desnecessária.

## 5. CONCLUSÃO

Conclui-se que é de extrema importância a ampliação do conhecimento do médico clínico / generalista a respeito da importância de diagnosticar de forma precisa e realizar um manejo adequado da asma grave, dentro da realidade e do cotidiano de atenção à saúde dos pacientes portadores de asma, levando em conta que o acesso desses pacientes a centros de referência específicos é sabidamente limitado. É necessária a correta caracterização do perfil dos pacientes que foram considerados portadores de asma grave, as características que levam a indicação dos medicamentos imunobiológicos, à razão da escolha de deter cada um dos imunobiológicos e o padrão de responsividade apresentado por cada um desses pacientes após a introdução da terapêutica. Por muitas vezes ser de responsabilidade do clínico / generalista o diagnóstico e manejo, aumentar o entendimento a respeito destas indicações se faz cada vez mais necessários, visto que atualmente é uma medicação disponibilizada pela rede pública e privada brasileira, e por ser de alto custo, se não prescrita de maneira correta, poderá onerar ainda mais o sistema sem levar os benefícios desejados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI, Mitsuru et al. Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: a long-term post-marketing study in japan. **Respiratory Medicine**, v. 141, p. 56-63, ago. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.021>>. Acesso em 7 nov. 2021.

ANDERSON, William C.; SZEFLER, Stanley J. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of biologic therapy for asthma. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 122, n. 4, p. 367–372, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.01.018>>. Acesso em 5 nov. 2021.

**ANS - LEGISLAÇÃO**, disponível em:

<<https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=NDaZMw==>>. acesso em: 10 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Resolução normativa nº 465, de 24 de fevereiro de 2021. **Diário Oficial da União, Brasília, DF**, 2 mar. 2021 a. Seção 1, p. 115. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=02/03/2021&jornal=515&pagina=115&totalArquivos=205>>. Acesso em 8 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria nº 64, de 27 de dezembro de 2019. **Diário Oficial da União, Brasília, DF**, 30 dez. 2019. Seção 1, p. 1417. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=30/12/2019&jornal=515&pagina=1417&totalArquivos=1483>>. Acesso em 8 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria SCTIE/MS Nº 22, de 28 de maio de 2021. **Diário Oficial da União, Brasília, DF**, 02 jun. 2021 b. Seção 1, p. 118. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=02/06/2021&jornal=515&pagina=118>>. Acesso em 8 nov. 2021.

CAMELIER, Aquiles et al. Avaliação da qualidade de vida pelo Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica: validação de uma nova versão para o Brasil. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 114-122, Apr. 2006. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132006000200006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006000200006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 10 Nov. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000200006>.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica

grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais, 2021. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602\\_Relatorio\\_613\\_benralizuma\\_be\\_mepolizumabe\\_asma\\_grave\\_P\\_22.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_613_benralizuma_be_mepolizumabe_asma_grave_P_22.pdf)>. Acesso em 6 de novembro de 2021.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação, 2019 a. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Omalizumabe\\_asma\\_a\\_grave\\_CP\\_52\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Omalizumabe_asma_a_grave_CP_52_2019.pdf)>. Acesso em 6 de novembro de 2021

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação, 2019 b. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Omalizumabe\\_asma\\_grave\\_499\\_2019\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Omalizumabe_asma_grave_499_2019_FINAL.pdf)>. Acesso em 6 de novembro de 2021.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). Omalizumabe para o tratamento da asma grave, 2013. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Omalizumabe-Asma-final.pdf>>. Acesso em 6 de novembro de 2021.

DE CARVALHO-PINTO, Regina Maria; PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes; RUBIN, Adalberto Sperb; *et al.* Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 202. **J Bras Pneumol.**, p. 24, 2021.

FIALHO, Thainá Rodrigues de Souza; PITANGA, Thassila Nogueira; FERREIRA, Eliane Santos; *et al.* Novas terapias coadjuvantes ao tratamento clássico da asma bronquica: uma revisão da literatura. 2019. Disponível em: <<http://ri.ucsal.br:8080/handle/prefix/1402>>. Acesso em: 9 nov. 2021.

Global Initiative for Asthma. **Global Strategy for asthma Management and Prevention**, 2021. Disponível em <<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>>. Acesso em 21 de out. de 2020.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patient**, 2018. Disponível em < <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/11/GINA-SA-FINAL-wms.pdf> >. Acesso em 21 de out. de 2020.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**, 2020. Disponível em <<https://ginasthma.org/wp->

content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\_20\_06\_04-1-wms.pdf >. Acesso em 21 de out. de 2020.

HEKKING, Pieter-Paul W.; WENER, Reinier R.; AMELINK, Marijke; ZWINDERMAN, Aelko H.; BOUVY, Marcel L.; BEL, Elisabeth H. The prevalence of severe refractory asthma. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 135, n. 4, p. 896-902, abr. 2015. Elsevier BV. Disponível em <<https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2814%2901270-6>>. Acesso em 20 de out. de 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.

JENTZSCH, Nulma Souto; SILVEIRA, Francisco José Ferreira da; VALENTE, Beatriz Heitmann Gomes; *et al.* EFEITOS COLATERAIS DA CORTICOTERAPIA PROLONGADA NO TRATAMENTO DA ASMA. **REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS MÉDICAS**, v. 3, n. 1, p. 37–41, 2019.

KURUVILLA, M. E., LEE, F., E., H., LEE, G. B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease, **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 56, n. 2, p. 219-233, Abril 2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6411459>>. Acesso em 17 de out. De 2020.

LI, Hongwen *et al.* Real-world Effectiveness of Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Therapeutics**, v. 43, n. 6, p. 192-208, jun. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.03.023>>. Acesso em: 8 de nov. 2021

LIMA, Louise Manguiera De *et al.* **Imunobiológicos como uma nova alternativa terapêutica no tratamento da asma**. Anais IV CONAPESC... Campina Grande: Realize Editora, 2019. Disponível em: <<https://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/56912>>. Acesso em: 8 de abr. 2022

MARINA TEIXEIRA DE OLIVEIRA SILVA *et al.* Uso de imunobiológicos no manejo da asma grave em pediatria | Revista Eletrônica Acervo Saúde, **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, p. 7, 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8150/5377>. Acesso em: 7 nov. 2021.

MCQUEEN, R. Brett; SHEEHAN, Danielle N.; WHITTINGTON, Melanie D.; *et al.* Cost-Effectiveness of Biological Asthma Treatments: A Systematic Review and Recommendations for Future Economic Evaluations. **PharmacoEconomics**, v. 36, n. 8, p. 957–971, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40273-018-0658-x>>. Acesso em: 7 nov. 2021.

PELAIA, Corrado *et al*, Real-Life effects of benralizumab on exacerbation number and lung hyperinflation in atopic patients with severe eosinophilic asthma, **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 129, p. 110444, 2020.

PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes *et al*. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 46, n. 1, e20190307, 2020. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132020000100400&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132020000100400&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 24 de out. de 2020.

RATHINAM, Kiran Kumar; ABRAHAM, Justin Jacob; VIJAYAKUMAR, Thangavel Mahalingam, Dupilumab in the Treatment of Moderate to Severe Asthma: An Evidence-Based Review, **Current Therapeutic Research**, v. 91, p. 45–51, 2019.

REIS, Atualpa Pereira dos; MACHADO, Jose Augusto Nogueira. Biomarcadores e imunobiológicos na asma. **Brazilian Journal Of Allergy And Immunology (Bjai)**, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 1-11, 2018. GN1 Genesis Network. Disponível em <[http://aaai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=946](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=946)> Acesso em 18 de out. de 2020.<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20180054>

RENNER, Andreas *et al*, Effectiveness of mepolizumab therapy in patients with severe eosinophilic asthma: Austrian real-life data, **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 64, p. 101946, 2020.