CENTRO ALPHA DE ENSINO
ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE HOMEOPATIA

MÁRCIA REGINA COLASANTE SALGADO

HOMEOPATIA:
UMA OPÇÃO TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA ASMA

São Paulo
2023

MÁRCIA REGINA COLASANTE SALGADO

HOMEOPATIA:

UMA OPÇÃO TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA ASMA

Monografia apresentada ao Centro Alpha de Ensino (Alpha Educacional)/APH, como requisito parcial para a conclusão do curso de Especialização em Homeopatia.

Orientadores: Prof. Ms. Mario Sérgio Giorgi

São Paulo
2023

Salgado, Márcia Regina Colasante

Homeopatia: uma opção terapêutica no tratamento da asma /
Márcia Regina Colasante Salgado -- São Paulo, 2023. 53 f.
Monografia – ALPHA / APH, Curso de Especialização em Homeopatia.
Orientador: Mario Sérgio Giorgi
1. Homeopatia 2. Tratamento homeopático 3. Asma I. Título

Dedico este trabalho ao eminente médico, militar, político, escritor, jornalista e conselheiro da Sociedade Hahnemanniana do Rio de Janeiro, Adolfo Bezerra de Menezes Cavalcanti, cuja vida tecida em luz tornou-o conhecido como “o médico dos pobres”, fiel servidor do Cristo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, que sempre me incentivam, e sobretudo a Deus, que por intermédio da Espiritualidade me inspira nas decisões que me levam ao progresso espiritual.

Ao dr. Mario Sérgio Giorgi, pelo constante empenho na busca da excelência de nosso aprendizado.

A todos os professores da Alpha Educacional/APH, que com tanta dedicação transmitiram seus conhecimentos

RESUMO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que afeta tanto crianças quanto adultos, com alta prevalência em diversos países e incidência em adultos jovens, em ascensão no mundo ocidental. A proposta deste trabalho é analisar as evidências clínicas acerca da eficácia da homeopatia no tratamento da asma. Inicialmente, foi realizado um levantamento dos consensos atuais para diagnóstico, classificação e tratamento convencional da asma conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e da Global Initiative for Asthma (GINA). A seguir, foi feita uma revisão de literatura com o objetivo de analisar publicações acerca do tratamento homeopático na asma, tendo como fonte de levantamento os trabalhos publicados a partir de 2013 nas bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). As palavras-chaves/descritores utilizadas para a busca foram “asma” e “homeopatia”. Dentro da temática proposta foram selecionados apenas três artigos e uma revisão sistemática. Somente um estudo prospectivo longitudinal recomendou o uso de tratamento homeopático juntamente com o tratamento convencional. Os resultados da revisão sistemática sugerem qualitativamente um papel definido da homeopatia além do placebo, mas devido às inadequações qualitativas e quantitativas dos trabalhos, o uso da homeopatia individualizada no tratamento da asma permanece inconclusivo. A falta de evidências nem sempre significa que o tratamento é ineficaz, mas pode evidenciar que a eficácia não foi adequadamente investigada. Pesquisas de alta qualidade, como ocorre na terapia convencional, devem ser fomentadas no tratamento homeopático da asma.

Palavras-chave: asma; homeopatia; tratamento homeopático.

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that affects both children and adults, with high prevalence in several countries and rising incidence in young adults in the western world. The purpose of this study is to analyze the clinical evidence on the efficacy of homeopathy in the treatment of asthma. Initially, a survey of the current consensus for the diagnosis, classification and conventional treatment of asthma was carried out according to the guidelines of the Brazilian Society of Pneumology and Phthisiology (SBPT) and of the Global Initiative for Asthma (GINA). The following is a literature review with the objective of analyzing publications about homeopathic treatment in asthma using as a source of survey, the works published, as of 2013, in the PubMed, Scientific Electronic Library Online (ScieLO) and Virtual Health Library (VHL) databases. The keywords/descriptors used for the search were asthma and homeopathy. Within the proposed theme, only 03 articles and one systematic review were selected. Only one longitudinal prospective study recommended the use of homeopathic treatment along with conventional treatment. The results of the systematic review suggest qualitatively a definite role of homeopathy beyond placebo, but due to the qualitative and quantitative inadequacies of the papers, the use of individualized homeopathy in the treatment of asthma remains inconclusive. Lack of evidence does not always mean that the treatment is ineffective, but it may highlight that the efficacy has not been adequately investigated. High quality research as in conventional therapy should be fostered in the homeopathic treatment of asthma.

Keywords: asthma; homeopathy; homeopathic treatment.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **7**
2 OBJETIVOS **8**
3 ASMA BRÔNQUICA NA ATUALIDADE **9**
3.1 PATOLOGIA E PATOGENIA 9
3.2 DIAGNÓSTICO 11
3.2.1 Diagnóstico clínico **11**
3.2.2 Diagnóstico funcional **11**
3.2.3 Diagnóstico da alergia **12**
3.2.4 Diagnóstico diferencial **14**
3.3 CLASSIFICAÇÃO DA ASMA 15
3.3.1 Critérios de gravidade **16**
3.3.2 Fenótipos **16**
3.4 TRATAMENTO 17
3.4.1 Etapas do tratamento da asma em adolescentes e adultos[2] **21**
3.4.1.1 Passo 1 22
3.4.1.2 Passo 2 24
3.4.1.3 Passo 3 26
3.4.1.4 Passo 4 27
3.4.1.5 Passo 5 28
4 HOMEOPATIA **31**
4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS 31
4.2 A OBRA DE HAHNEMANN 32
4.3 HOMEOPATIA NA ASMA BRÔNQUICA 34
5 DISCUSSÃO **40**
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS **42**
REFERÊNCIAS **43**

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que afeta tanto crianças quanto adultos. Estima-se que, em 2019, cerca de 262 milhões de indivíduos eram portadores da doença, havendo uma ocorrência de 455.000 mortes em 204 países e territórios pesquisados.[1] Diversos estudos, em várias partes do mundo, indicam que a frequência da asma tem aumentado drasticamente nas últimas décadas. A prevalência da doença varia entre 1 e 16% em diferentes países[2], e a incidência da asma persistente em adultos jovens está em ascensão no mundo ocidental.[3,4]

No Brasil, o Ministério da Saúde[5] estima que 23,2% da população viva com a doença, e a incidência varia de 19,8% a 24,9% entre as regiões do país. Segundo o DATASUS, o banco de dados do Sistema Único de Saúde (SUS), ocorrem em média 350.000 internações anualmente. A asma é também a terceira ou quarta causa de hospitalizações pelo SUS (2,3% do total), conforme o grupo etário considerado.

Essa doença caracteriza-se por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores, manifestando-se por obstrução variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, com episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse. É uma doença multicausal, resultante da interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e à manutenção dos sintomas e do processo inflamatório crônico, responsável pela perpetuação das manifestações clínicas e da obstrução.

2 OBJETIVOS

A presente pesquisa visa realizar uma revisão literária de maneira sistemática, aplicando métodos explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente artigos e diretrizes publicados sobre o tratamento convencional e homeopático da asma brônquica, que tenham descrito seus benefícios e sua efetividade. Foram utilizados os trabalhos publicados a partir de 2013 em inglês no PubMed, e em português e espanhol nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

3 ASMA BRÔNQUICA NA ATUALIDADE

Nesta seção serão apresentados a patologia e patogenia da asma, assim como seu diagnóstico, sua classificação e seu tratamento.

3.1 PATOLOGIA E PATOGENIA

A inflamação brônquica constitui o mais importante fator fisiopatogênico na asma, sendo consequência de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas.[6]

A inflamação já está presente em pacientes com asma de início recente, entre portadores de formas leves e mesmo entre assintomáticos.[7, 8] A resposta inflamatória alérgica na asma tem características especiais, sendo iniciada pela interação de alérgenos ambientais com algumas células que têm como função apresentá-los ao sistema imunológico, mais especificamente os linfócitos Th2. Ela inclui infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesão intersticial de parede da via aérea e ativação de linfócitos Th2, que produzem linfocinas (Interleucina [IL]-4 e 5), responsáveis pelo início e pela manutenção do processo inflamatório. A IL-4 tem papel importante no aumento da produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno.[7, 8, 9]

Vários mediadores inflamatórios são liberados pelos mastócitos brônquicos e outras células: histamina, leucotrienos (LT) C4, D4 e E4 e prostaglandinas; pelos macrófagos (fator de necrose tumoral [TNF]-alfa, IL-6, óxido nítrico), pelos linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator de crescimento de colônia de granulócitos [GM-CSF]) e pelas células epiteliais (endotelina-1, produtos do ácido araquidônico, óxido nítrico, citocinas e expressão alterada de moléculas de adesão).

Essas substâncias direcionam a migração e ativação de outras células inflamatórias, tais como eosinófilos e neutrófilos à via aérea. Esse fato decorre da liberação de mediadores com propriedades quimioatraentes (LTB4, fator ativador plaquetário [PAF], IL-5, IL-8, GM-CSF) e de substâncias que aumentam a adesão dessas células ao endotélio vascular (IL-1, LTB4 e TNF), a molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1) e a molécula-1 de adesão celular vascular (VCAM-1).

Assim, essas células e seus mediadores causarão lesões e alterações na integridade epitelial com consequente proliferação de células epiteliais e miofibroblastos presentes abaixo delas, iniciando o depósito intersticial de colágeno na membrana basal, ocasionando seu espessamento, anormalidades no controle neural autonômico do tônus da via aérea,

hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea.[10] Esses fatores são importantes tanto para iniciar quanto para manter a inflamação das vias aéreas.

Alterações funcionais decorrentes do processo inflamatório crônico são importantes e, em parte, responsáveis pelos sintomas na maioria dos pacientes. São elas: hiper-responsividade brônquica (HRB) e obstrução ao fluxo aéreo.

A HRB é uma característica importante da asma e representa uma resposta exagerada dos brônquios a uma variedade de estímulos, manifestando-se clinicamente por sintomas como sibilância e dispneia, após exposição a alérgenos, irritantes ambientais, infecções virais, inalação de ar frio ou exercício. Pesquisas indicam haver certa correlação entre o nível da HRB e a gravidade clínica da asma.

Já a limitação ao fluxo nas vias aéreas é recidivante e causada por uma variedade de alterações, que incluem:[11]

- broncoconstrição aguda: pode ser induzida de modo Imunoglobulina (Ig) E dependente (alérgeno) ou IgE não dependente (anti-inflamatórios não hormonais, exercício, inalação de ar frio e seco e de irritantes). Os mecanismos reguladores de resposta aos fatores não dependentes de IgE não são bem definidos, mas a intensidade da resposta parece estar relacionada à inflamação subjacente das vias aéreas. Há evidências emergentes de que o estresse pode exercer papel como agente precipitante das exacerbações da asma, mas seus mecanismos são desconhecidos e podem incluir aumento de geração de citocinas pró-inflamatórias;
- edema das vias aéreas: em geral, consequente ao aumento da permeabilidade microvascular e da exsudação causada pela liberação de mediadores. Contribui para o espessamento da via aérea, tornando-a mais rígida e interferindo com o fluxo aéreo;
- formação crônica de rolhas de muco: especialmente viscosas, as rolhas de muco auxiliam na limitação ao fluxo aéreo, sobretudo em pacientes com formas mais graves e persistentes de asma;
- remodelamento das vias aéreas: alterações na matriz das vias aéreas acompanham a inflamação intensa e de longa duração e são responsáveis pela limitação ao fluxo aéreo, que pode ser parcialmente reversível. A regulação desse processo de reparação e remodelamento não está bem estabelecida, mas ambos, o processo de reparação e sua regulação, são provavelmente os eventos-chave na explicação da natureza persistente da doença e limitações da resposta à terapêutica.[7]

3.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da asma baseia-se, fundamentalmente, na história clínica e nas condições funcionais, podendo também ser realizada uma anamnese cuidadosa para identificar prováveis alérgenos, confirmados por provas *in vivo* ou *in vitro*.[6]

3.2.1 Diagnóstico clínico

Dispneia, tosse crônica, chiado, aperto no peito ou desconforto torácico, que ocorrem particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã, episodicamente, com melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas, são sintomas indicativos de asma, excluindo-se os diagnósticos diferenciais, além de três ou mais episódios de sibilância no último ano; variabilidade sazonal dos sintomas e história familiar positiva para asma ou atopia. Portanto, tratar a inflamação controlando os sintomas, prevenir a limitação crônica ao fluxo aéreo e diminuir a mortalidade constituem-se, entre outros, os principais objetivos no tratamento da asma.

A Global Initiative for Asthma (GINA)[2] passou a enfatizar ainda mais a necessidade de considerarmos, para diagnóstico de asma, se o paciente já vem em uso ou não de tratamento contínuo para suposta asma. No algoritmo de diagnóstico, esse questionamento foi inserido e deve ser sempre pensado e levado em consideração. Com isso, diante de paciente em uso de medicação para controle de asma, devemos considerar cenários distintos no diagnóstico da asma (Quadro 1).

3.2.2 Diagnóstico funcional

Os sintomas característicos fundamentam o diagnóstico da asma, sendo confirmada pela demonstração de limitação variável ao fluxo de ar. A espirometria é o método de escolha para essa demonstração, visto que as medidas da função pulmonar fornecem uma avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de fornecer confirmação do diagnóstico de asma. Sempre que possível, devemos realizar espirometria antes de iniciar o tratamento, dado que os sintomas, a variabilidade dos parâmetros espirométricos e a hiper-responsividade brônquica reduzem com o uso de corticoide inalatório, logo dificultando e mascarando essas alterações após o início do tratamento.

A variação no fluxo expiratório é consistente com asma quando há sobreposição na reversibilidade do broncodilatador e outras medidas de variação entre saúde e doença. Em um paciente com sintomas respiratórios, quanto maiores as variações em sua função pulmonar, ou quanto mais variações excessivas forem observadas, mais provável será o diagnóstico de asma (Quadro 1). Geralmente, em adultos com sintomas respiratórios típicos de asma, há um aumento ou diminuição do VEF1 de >12% e >200 ml da linha de base.

Uma vez feito o diagnóstico de asma, o principal papel dos testes de função pulmonar é na avaliação do risco futuro. O teste deve ser registrado no momento do diagnóstico, 3 a 6 meses após o início do tratamento e periodicamente a partir de então.[2]

Outra avaliação importante para diagnóstico, monitoração e controle da asma é a medida do Pico de Fluxo Expiratório (PFE), utilizado para se documentar a obstrução do fluxo aéreo. Uma alteração no PFE de pelo menos 20% é aceita como sendo compatível com asma. A variabilidade diurna do PFE é calculada a partir de leituras duas vezes ao dia como a média percentual da amplitude diária, ou seja, *Day's high – day's lower*/média do dia mais alto e mais baixo) x 100, então a média do valor de cada dia é calculada ao longo de 1-2 semanas. O limite superior de confiança de 95% da variabilidade diurna (média percentual de amplitude) de leituras duas vezes ao dia é de 9% em adultos saudáveis e 12,3% em crianças saudáveis, portanto, em geral, variabilidade diurna >10% para adultos e >13% para crianças é considerada excessiva.

Se o VEF1 estiver dentro da faixa normal prevista quando o paciente estiver apresentando sintomas, isso reduz a probabilidade de que os sintomas sejam devidos à asma. No entanto, os pacientes cujo VEF1 basal é >80% do previsto podem ter um aumento clinicamente importante da função pulmonar com broncodilatador ou tratamento de controle. Os intervalos normais previstos (especialmente para PFE) têm limitações, portanto, a melhor leitura do próprio paciente (“melhor pessoal”) é recomendada como seu valor “normal”.[2]

Testes adicionais, como o teste de broncoprovocação com agentes constritores e teste de broncoprovocação por exercício, em indivíduos sintomáticos com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador, podem demonstrar a hiper-responsividade das vias aéreas e confirmar o diagnóstico.

3.2.3 Diagnóstico da alergia

A identificação da exposição a alérgenos relacionados com a asma é importante. Essa exposição pode ser identificada por meio de uma anamnese cuidadosa e confirmada por provas

in vivo (testes cutâneos) ou *in vitro* (determinação de concentração sanguínea de IgE específica).[12]

Em nosso meio, predomina a sensibilização a antígenos inaláveis, sendo os mais frequentes os ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis.* Outros alérgenos inaláveis (pólen, baratas, epitélio de gatos e cães) são importantes, mas sensibilizam menor número de pacientes. Poluentes ambientais ou ocupacionais são desencadeantes e/ou agravantes de asma.

A medição da IgE não é mais confiável do que os testes cutâneos e é mais cara, mas pode ser preferida para pacientes não cooperativos, aqueles com doença cutânea disseminada ou se a história sugerir um risco de anafilaxia. A presença de teste cutâneo positivo ou IgE positivo, no entanto, não significa que o alérgeno esteja causando sintomas – a relevância da exposição ao alérgeno e sua relação com os sintomas devem ser confirmadas pela história do paciente.[2]

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para asma em adultos, adolescentes e crianças de 6 a 11 anos

1. Histórico de sintomas respiratórios variáveis	
Característica	*Sintomas ou características que suportam o diagnóstico de asma*
Chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse (os descritores podem variar entre as culturas e por idade).	▪ mais de um tipo de sintoma respiratório (em adultos, a tosse isolada raramente é devido à asma); ▪ os sintomas ocorrem de forma variável ao longo do tempo e variam em intensidade; ▪ os sintomas, geralmente, são piores à noite ou ao acordar; ▪ os sintomas, em geral, são desencadeados por exercícios, risadas, alérgenos, ar frio; ▪ os sintomas, normalmente, aparecem ou pioram com infecções virais.
2. Limitação de fluxo de ar expiratório variável	
Característica	*Considerações, definições, critérios*
Limitação do fluxo de ar expiratório documentado*	No momento em que o VEF_1 estiver reduzido, confirme se o VEF_1/CVF está reduzido em comparação com o limite inferior do normal (geralmente é >0,75–0,80 em adultos, >0,90 em crianças)
E	
Variabilidade excessiva Documentada* na função pulmonar (um ou mais dos descritos abaixo)	Quanto maiores as variações, ou quanto mais variações em excesso são observadas, mais seguro é o diagnóstico. Se inicialmente der negativo, os testes podem ser repetidos durante os sintomas ou no início da manhã.

Broncodilatador positivo (BD) responsividade (reversibilidade) teste	*Adultos:* aumento do VEF_1 >12% e >200 mL (maior confiança se o aumento for >15% e >400 mL). *Crianças:* aumento no VEF_1 de >12% do previsto Meça a mudança 10-15 minutos após 200-400 mcg de salbutamol (albuterol) ou equivalente, em comparação com as leituras pré-BD. Teste positivo mais provável se BD for retido antes do teste: SABA ÿ4 horas, LABA duas vezes ao dia 24 horas, LABA uma vez ao dia 36 horas
Variabilidade excessiva no PEF duas vezes ao dia ao longo de 2 semanas	*Adultos:* variabilidade média diária do PFE diurno >10%* *Crianças:* variabilidade média diária do PFE diurno >13%*
Aumento significativo no pulmão Funcionar após 4 semanas de tratamento com anti-inflamatório	*Adultos:* aumento do VEF_1 em >12% e >200 mL (ou PEF** em >20%) da linha de base após 4 semanas de tratamento, infecções respiratórias externas
Teste de desafio de exercício positivo	*Adultos:* queda no VEF_1 de > 10% e > 200 mL da linha de base *Crianças:* queda no VEF_1 >12% do previsto ou PEF >15%
Teste de provocação brônquica positivo (geralmente apenas para adultos)	Queda no VEF_1 da linha de base de ≥20% com doses padrão de metacolina, ou ≥15% com hiperventilação padronizada, solução salina hipertônica ou desafio com manitol
Variação excessiva no pulmão, função entre as visitas (boa especificidade, mas pouca sensibilidade)	*Adultos:* variação no VEF_1 > 12% e > 200 mL entre as visitas, exceto infecções respiratórias *Crianças:* variação no VEF_1 >12% no VEF_1 ou >15% no PEF** entre as consultas (pode incluir infecções respiratórias)

BD: broncodilatador (SABA ou LABA de ação rápida)
VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo
CI: Corticoide Inalatório
LABA: beta2 de ação prolongada agonista
PFE: pico de fluxo expiratório (maior de três leituras)
SABA: beta2 agonista de curta duração
* A variabilidade do PEF diurno diário é calculada a partir do PEF duas vezes ao dia como: maior do dia menos o menor do dia dividido pela média do maior e do menor do dia, com média de uma semana.
** Para PEF, use sempre o mesmo medidor, pois o PEF pode variar em até 20% entre medidores diferentes. A responsividade do BD pode ser perdida durante exacerbações graves ou infecções virais, e a limitação do fluxo aéreo pode se tornar persistente ao longo do tempo. Se a reversibilidade não estiver presente na apresentação inicial, o próximo passo depende da disponibilidade de outros exames e da urgência da necessidade de tratamento. Em uma situação de urgência clínica, o tratamento da asma pode ser iniciado, e os testes diagnósticos agendados nas próximas semanas, mas outras condições que podem mimetizar a asma devem ser consideradas, e o diagnóstico confirmado o mais rápido possível.

Fonte: tradução da autora (2023) para Box 1-2 de GINA.[2]

3.2.4 Diagnóstico diferencial

As patologias que mais frequentemente podem ser confundidas com asma e que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial estão descritas no Quadro 2, a seguir. É importante

assinalar que algumas condições são específicas das diferentes faixas etárias, bem como o papel das infecções virais na eclosão e manutenção de sibilância no lactente.[6]

Quadro 2 – Diagnóstico diferencial

- Anel vascular
- Fístula traqueoesofágica
- Apneia obstrutiva do sono
- Não coordenação da deglutição
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Infecções virais e bacterianas
- Bronquiectasias
- Insuficiência cardíaca
- Bronquiolites
- Massas hipofaríngeas
- Carcinoma brônquico
- Massas mediastinais
- Discinesia da laringe
- Obstrução alta das vias aéreas
- Disfunção de cordas vocais
- Obstrução mecânica das vias aéreas
- Doença respiratória crônica da prematuridade
- Refluxo gastresofágico
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Síndrome de Löeffler
- Embolia pulmonar
- Síndrome de hiperventilação
- Fibrose cística
- Alveolite alérgica extrínseca ou pneumonite por hipersensibilidade

Fonte: SBPT.[6]

3.3 CLASSIFICAÇÃO DA ASMA

Avanços no entendimento da fisiopatologia e heterogeneidade da asma permitiram a descoberta de novas abordagens para o diagnóstico e a caracterização da doença. Esse conhecimento modificou as estratégias de manejo da doença, abrindo espaço para o surgimento de novas drogas de controle. Diversas diretrizes e recomendações internacionais recentes sumarizam os critérios para o tratamento da asma em etapas, permitindo visualizar o incremento do tratamento de controle à medida que aumenta a gravidade da asma.[2, 14-15]

3.3.1 Critérios de gravidade

A gravidade não é uma característica estática na asma, uma vez que muda ao longo de meses ou anos.[13] A asma subdivide-se em gravidades de acordo com a necessidade terapêutica para controle dos sintomas e das exacerbações:

- *asma leve:* é atualmente definida como a asma que é bem controlada com Corticoide Inalatório (CI) e formoterol conforme necessário, ou com baixa dose de CI mais SABA conforme necessário. A GINA[2] sugere que o termo "asma leve" deva ser evitado na prática clínica, devido à suposição comum por pacientes e médicos de que equivale a baixo risco. Em vez disso, descreva o controle dos sintomas e os fatores de risco do paciente em seu tratamento. Se o termo "asma leve" precisar ser usado na prática clínica, qualifique-o com um lembrete de que pacientes com sintomas de asma leve ou infrequentes ainda podem ter exacerbações graves ou fatais e que esse risco é reduzido pela metade a dois terços com dose baixa de CI ou CI de baixa dose conforme necessário;
- *asma moderada:* doença bem controlada com tratamento intermediário, como dose baixa ou média de CI e beta2-agonista de longa ação (LABA);
- *asma grave:* é definida como asma que permanece não controlada apesar do tratamento otimizado com altas doses de CI e LABA, ou que requer altas doses de CI e LABA para evitar que fique descontrolada. A asma grave deve ser diferenciada da asma difícil de tratar devido ao tratamento inadequado, ou problemas persistentes de adesão ou comorbidades, como rinossinusite crônica ou obesidade, pois há implicações de tratamento muito diferentes em comparação quando a asma é relativamente refratária a altas doses CI e LABA ou mesmo Corticoide Oral (CO).

A gravidade só pode ser avaliada após um bom controle da asma ter sido alcançado e o tratamento diminuído para encontrar a dose mínima efetiva do paciente, ou se a asma permanecer descontrolada apesar de pelo menos vários meses de terapia máxima otimizada.

3.3.2 Fenótipos

A heterogeneidade da asma é atestada por diversos fenótipos (características observáveis de um indivíduo) e endótipos (mecanismo molecular ou fisiopatológico subjacente ao fenótipo) da doença. Os fenótipos mais comuns da asma são:[13]

- *asma alérgica:* geralmente começa na infância e está associada a uma história passada e/ou familiar de doença alérgica – como eczema, rinite alérgica ou alergia a alimentos ou medicamentos – com inflamação eosinofílica das vias aéreas;
- *asma não alérgica:* ocorre em alguns adultos, e o perfil celular pode ser neutrofílico, eosinofílico ou conter apenas algumas células inflamatórias (paucigranulocíticas);
- *asma de início tardio:* ocorre pela primeira vez na vida adulta e, geralmente, os pacientes são refratários ao tratamento com corticosteroides;
- *asma com limitação do fluxo de ar:* alguns pacientes com asma há muito tempo desenvolvem limitação fixa do fluxo de ar devido à remodelação da parede das vias aéreas;
- *asma com obesidade:* alguns pacientes obesos com asma apresentam sintomas respiratórios proeminentes e pouca inflamação eosinofílica das vias aéreas.[13]

3.4 TRATAMENTO

O tratamento da asma tem por objetivo atingir e manter o controle da doença, que é definido como a intensidade com que as manifestações da doença são suprimidas pelo tratamento. Compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas presentes, ou seja, sintomas mínimos durante o dia e ausência de sintomas à noite, pouca ou nenhuma necessidade de uso de medicamentos de alívio e ausência de limitação das atividades físicas; e um segundo domínio, de redução dos riscos futuros, isto é, das exacerbações, da perda da função pulmonar e dos efeitos adversos do tratamento.[2, 13]

Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada. A avaliação periódica do controle da asma é um importante marcador dinâmico do nível da doença e o principal parâmetro para o julgamento da necessidade de ajuste no plano de tratamento do paciente.[2] A avaliação do controle, em geral, é feita em relação às últimas 4 semanas.

Atualmente, além do questionário de controle da asma da GINA[2], dispomos de outras ferramentas para a monitoração da asma, já adaptadas culturalmente para uso no Brasil, incluindo o Questionário de Controle da Asma[14] e o Teste de Controle da Asma.[15] A vantagem do uso dessas duas últimas ferramentas é sua avaliação numérica (Quadro 3), que facilita a compreensão do nível de controle da doença tanto pelo paciente quanto pelo médico.

Quadro 3 – Definição de controle da asma por diferentes instrumentos

Instrumento	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA			
Sintomas diurnos >2 vezes por semana	Nenhum desses itens	1 a 2 desses itens	3 a 4 desses itens
Despertares noturnos por asma			
Medicação de resgate > 2 vezes por semana			
Limitação das atividades por asma			
ACQ-7*			
Número de despertares noturnos/noite	≤ 0,75	0,75 < 1,5	> 1,5
Intensidade dos sintomas			
Limitação das atividades por asma			
Intensidade da dispneia			
Sibilância (quanto tempo)			
Medicação de resgate			
Autoavaliação do controle da asma			
ACT			
Limitação das atividades por asma	≥ 20	15 a 19	≤ 15
Dispneia			
Despertares noturnos por asma			
Medicação de resgate			
Autoavaliação do controle da asma			

GINA: Global IGINA: Global Initiative for Asthma
ACQ-7: Asthma Control Questionnaire com 7 itens – escore 0-7 por item
ACT: Asthma Control Test – escore 0-5 por item
*O ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicação de regate, é referido como ACQ-5.

Fonte: a autora (2023), com base em GINA[2], Leite *et al.*[14] e Roxo *et al.*[15]

Fatores de risco para as exacerbações independentes do controle dos sintomas incluem história de 1 exacerbação no ano anterior, problemas socioeconômicos, baixa adesão, técnica inalatória incorreta, baixo volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), tabagismo e eosinofilia sanguínea. É importante avaliar também os fatores de risco para limitação persistente do fluxo aéreo e os efeitos colaterais da medicação, assim como questões de tratamento, como técnica e adesão inalatória, e comorbidades.

O crescente conhecimento sobre os mecanismos celulares, moleculares e genéticos que participam dos distintos aspectos envolvidos na fisiopatologia da asma tem avançado na caracterização de fenótipos e endotipos e, subsequentemente, no manejo personalizado desses pacientes. Outros pontos a destacar, além do tratamento farmacológico, são a educação do paciente, o plano de ação por escrito, o treinamento do uso do dispositivo inalatório e a revisão da técnica inalatória a cada consulta, essenciais para o êxito do controle da doença.

Os medicamentos para o tratamento da asma podem ser divididos em medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou resgate:

- *medicamentos de controle:* esses medicamentos contêm CI e são usados para reduzir a inflamação das vias aéreas, controlar sintomas e reduzir riscos futuros, como exacerbações e declínio relacionado da função pulmonar.[32] Em pacientes com asma leve, o tratamento de controle pode ser administrado por meio de doses baixas de CI e formoterol, quando necessário, quando os sintomas ocorrem e antes do exercício. A dose e o regime dos medicamentos de controle devem ser otimizados para minimizar o risco de efeitos colaterais dos medicamentos, incluindo os riscos de necessidade de CO;
- *medicamentos de alívio:* são fornecidos a todos os pacientes para o alívio necessário dos sintomas de surto, inclusive durante o agravamento da asma ou das exacerbações. Eles também são recomendados para a prevenção a curto prazo da broncoconstrição induzida pelo exercício. Os aliviadores são divididos em doses baixas de CI e formoterol conforme necessário (alívio, mas não se o controlador de manutenção contiver um CI e LABA diferentes), ou beta2-agonista de curta duração (SABA) conforme necessário. O uso excessivo de SABA (por exemplo, dispensação de três ou mais latas de 200 doses em um ano, correspondendo ao uso médio mais do que diariamente) aumenta o risco de exacerbações da asma.[33-34] Reduzir e, idealmente, eliminar a necessidade de alívio de SABA é um objetivo importante no manejo da asma e uma medida do sucesso do tratamento da asma.

Terapias complementares para pacientes com asma grave podem ser consideradas quando os pacientes têm sintomas persistentes e/ou exacerbações apesar do tratamento otimizado com medicamentos de controle de dose alta (geralmente, uma dose alta de CI mais um LABA) e tratamento de fatores de risco modificáveis.

A base do tratamento medicamentoso da asma é constituída pelo uso de CI associado ou não a um *long-acting β2 agonist* (LABA, β2-agonista de longa duração). Os CIs atuam

reduzindo a inflamação e a hiper-responsividade brônquica, controlando os sintomas, melhorando a função pulmonar e reduzindo o risco futuro de exacerbações.[2] A eficácia dos diferentes CIs varia de acordo com sua farmacocinética e farmacodinâmica, com a deposição pulmonar e com a adesão ao tratamento.[16-17]

A equivalência dos CIs, dividida em dosagens baixa, média e alta, está discriminada na Tabela 1, a seguir.[29-31]

Tabela 1 – Equivalência das doses de corticoides inalatórios licenciados para uso no Brasil

ADULTOS E ADOLESCENTES (≥ 12 anos)				
Corticoide	**Tipo de Dispositivo**	**Dose baixa, µg/dia**	**Dose média, µg/dia**	**Dose alta, µg/dia**
Dipropionato de beclometasona	DPI, HFA	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	DPI, HFA	200-400	> 400-800	> 800
Propionato de fluticasona	DPI, HFA	100-250	> 250-500	> 500
Furoato de fluticasona	DPI	nd	100	200
Furoato de mometasona	DPI	110-220	> 220-440	> 440
CRIANÇAS 6-11 ANOS DE IDADE				
Corticoide	**Tipo de Dispositivo**	**Dose baixa, µg/dia**	**Dose média, µg/dia**	**Dose alta, µg/dia**
Dipropionato de beclometasona	DPI, HFA	50-100	> 100-200	> 200
Budesonida	DPI	100-200	> 200-500	> 500
	Flaconetes	250-500	> 500-1.000	> 1.000
Propionato de fluticasona	HFA	100-200	> 200-500	> 500
	DPI	100-200	> 200-400	> 400
Furoato de mometasona	DPI	110	≥ 220 < 440	≥ 440
CRIANÇAS < 6 ANOS DE IDADE				
Corticoide	**Tipo de Dispositivo**	**Dose baixa, µg/dia**	**Idade**	
Dipropionato de beclometasona	HFA	100	≥ 5 anos	
Budesonida	Flaconete	500	≥ 6 meses	
Propionato de fluticasona	HFA	50	≥ 4 anos	
Furoato de mometasona	DPI	110	≥ 4 anos	

DPI: dispositivo de pó inalatório
HFA: hidrofluoralcano, dispositivo pressurizado
nd: não disponível

Fonte: Pizzichini *et al.*[13]

A avaliação da resposta ao tratamento com CI deve ser feita pela combinação de parâmetros clínicos e funcionais. Após a obtenção e manutenção do controle da asma por um tempo prolongado (não inferior a 3 meses), a dose do CI pode ser reduzida para uma dose mínima, objetivando utilizar a menor dose para manter o controle da asma. O uso de CI pode causar efeitos adversos locais, como irritação da garganta, disfonia e candidíase.[2, 31] O risco de efeitos adversos diminui com o emprego de inalador pressurizado dosimetrado com espaçador e com higiene oral após a inalação de cada dose do CI. A utilização de doses altas de CI por tempo prolongado aumenta o risco de efeitos adversos sistêmicos, como redução da densidade mineral óssea, infecções respiratórias (incluindo tuberculose), catarata, glaucoma e supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.[2, 37-40]

A associação de LABA a um CI resulta em um efeito sinérgico desses dois medicamentos, que possibilita maior eficácia anti-inflamatória e melhor controle da asma, com menor dose de CI e, consequentemente, com menos efeitos adversos.[18] Há diferentes estudos que confirmam que a associação CI + LABA é mais eficaz em controlar os sintomas da asma, em reduzir as exacerbações e a perda acelerada da função pulmonar do que a monoterapia com CI.[19-26]

No Brasil existem muitos medicamentos em diversas dosagens e dispositivos disponíveis para tratamento da asma. Na prática clínica, a escolha deve ser baseada na avaliação do controle dos sintomas, nas características do paciente (fatores de risco, capacidade de usar o dispositivo de forma correta e custo), na preferência do paciente pelo dispositivo inalatório e no julgamento clínico. Portanto, a droga, dose ou dispositivo inalatório variam de acordo com as necessidades do paciente.[13]

O tratamento de controle da asma é dividido em etapas de 1 a 5, nas quais a dose de CI é aumentada progressivamente e/ou outros tratamentos de controle são adicionados. Os medicamentos de controle recomendados nas diferentes etapas do tratamento estão descritos a seguir.[2]

3.4.1 Etapas do tratamento da asma em adolescentes e adultos[2]

As recomendações de tratamento da GINA para adultos, adolescentes e crianças foram atualizadas em 2022 após uma revisão das evidências das etapas 1 a 5. Para adultos e adolescentes, há opções de tratamento em duas “faixas”, com a principal diferença entre as “faixas” sendo o tipo de alívio (baixa dose CI e formoterol ou SABA).

Para melhores resultados, o tratamento de controle contendo CI deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico de asma, pois as evidências sugerem que:

- o início precoce de doses baixas de CI em pacientes com asma leva a uma melhora maior na função pulmonar do que se os sintomas estão presentes há mais de 2 e 4 anos.[41-42] Um estudo mostrou que, após esse período, foram necessárias doses mais altas de CI e foi alcançada uma função pulmonar mais baixa;[43]
- os pacientes que não tomam CI e que apresentam uma exacerbação grave têm um declínio maior da função pulmonar a longo prazo do que aqueles que estão tomando CI;[32]
- para pacientes com asma ocupacional, a remoção precoce da exposição ao agente sensibilizante e o tratamento precoce do controlador aumentam a probabilidade

de resolução dos sintomas e melhora da função pulmonar e hiper-responsividade das vias aéreas.[44-45]

3.4.1.1 Passo 1

Tratamento preferido da etapa 1 para adultos e adolescentes: combinação de baixa dose de CI e formoterol tomada conforme necessário para alívio dos sintomas e, se necessário, antes do exercício (faixa 1).

As recomendações da etapa 1 da GINA são para:

- tratamento inicial da asma em pacientes com sintomas menos de duas vezes ao mês e sem fatores de risco de exacerbação, grupo pouco estudado;
- tratamento de redução para pacientes cuja asma está bem controlada com CI ou antagonista de receptores de leucotrieno (LTRA) regulares.

O uso de doses baixas de CI-formoterol conforme necessário, para alívio dos sintomas na etapa 1 para adultos e adolescentes (evidência B), é apoiado por evidências indiretas de redução no risco de exacerbações graves em comparação com SABA conforme necessário, sozinho, de um grande estudo duplo-cego[46] e um estudo aberto[47] em pacientes que eram elegíveis para terapia de etapa 2 (veja abaixo) e por evidência direta de dois estudos para deixar o tratamento de controle de manutenção.[48]

Quatro grandes estudos mostraram uma redução semelhante ou maior em exacerbações graves em comparação com CI diário, sem diferença clinicamente importante no controle de sintomas ou função pulmonar. CI-formoterol comparado com CI diário[48] também foi significativamente menor do que com CI diário em um estudo aberto em pacientes previamente tomando SABA sozinho.[47]

Entre os pacientes que abandonaram o ICS regular ou LTRA, o CI-formoterol conforme necessário, foi associado a uma redução semelhante[48] ou maior[49] nas exacerbações graves em comparação com o uso diário de ICS. Os achados foram semelhantes no subgrupo de adolescentes.[50] Não foram observados novos sinais de segurança com budesonida-formoterol conforme necessário na asma leve.[47, 51-53]

As considerações mais importantes para a GINA ao estender a recomendação de formoterol e CI em dose baixa conforme necessário, para a etapa 1 foram:

- pacientes com poucos sintomas de asma de intervalo ainda podem ter exacerbações graves ou fatais.[54] A GINA recomenda avaliar e abordar os fatores de risco para exacerbações, bem como o controle dos sintomas;

- a distinção histórica entre asma denominada “intermitente” e “persistente leve” é arbitrária, sem evidência de diferença na resposta ao CI.[55] Uma grande redução no risco de exacerbações graves com CI-formoterol conforme necessário, em comparação com SABA conforme necessário foi observada mesmo em pacientes com uso de SABA duas vezes por semana ou menos no início do estudo;[47]
- em pacientes com sintomas infrequentes, a adesão aos CIs diários prescritos é muito baixa[56], expondo-os a riscos do tratamento apenas com SABA se forem prescritos diariamente CI mais SABA conforme necessário;
- faltam evidências da segurança ou eficácia do tratamento somente com SABA. Recomendações históricas para o tratamento apenas com SABA foram baseadas na suposição de que pacientes com asma leve não se beneficiariam do CI;
- tomar SABA regularmente por apenas uma semana aumenta significativamente a broncoconstrição induzida pelo exercício, a hiper-responsividade das vias aéreas e a inflamação das vias aéreas e diminui a resposta ao broncodilatador;
- mesmo o uso excessivo modesto de SABA (indicado pela distribuição de 3 ou mais latas de 200 doses por ano) está associado com risco aumentado de exacerbações graves[36] e, em um estudo, mortalidade por asma;[33]
- uma consideração importante para a GINA foi evitar o estabelecimento da dependência do paciente no SABA e a prioridade de evitar mensagens conflitantes na educação sobre asma. Anteriormente, os pacientes recebiam inicialmente apenas SABA para alívio dos sintomas, mas depois, apesar de esse tratamento ser eficaz do ponto de vista do paciente, eles foram informados de que, para reduzir o uso de SABA, eles precisavam tomar um controle diário mesmo quando não tinham sintomas. Recomendar que todos os pacientes recebam um controlador desde o início da terapia (incluindo, na asma leve, a opção de CI-formoterol conforme necessário) permite mensagens consistentes sobre a necessidade de alívio dos sintomas e redução do risco e pode evitar o estabelecimento de dependência do paciente no SABA como seu principal tratamento para a asma.[57]

A dose usual de budesonida-formoterol conforme necessário na asma leve é uma inalação única de 200/6 mcg (dose administrada 160/4,5), tomada sempre que necessário para alívio dos sintomas. A dose máxima recomendada de budesonida-formoterol conforme necessário em um único dia corresponde a um total de 72 mcg de formoterol (dose administrada de 54 mcg).

Para uso pré-exercício em pacientes com asma leve, um estudo de 6 semanas mostrou que o uso de doses baixas de budesonida-formoterol, para alívio dos sintomas e antes do exercício, reduziu a broncoconstrição induzida pelo exercício de forma semelhante à dose diária baixa de CI com SABA, para alívio dos sintomas e antes do exercício.[58] Mais estudos são necessários, mas esse estudo sugere que pacientes com asma leve que recebem prescrição de CI-formoterol conforme necessário para prevenir exacerbações e controlar os sintomas podem usar a mesma medicação antes do exercício, se necessário, e não precisa ser prescrito SABA para uso pré-exercício (evidência B).

A GINA não recomenda mais o tratamento da asma apenas com SABA em adultos ou adolescentes. Embora SABAs inalados sejam altamente eficazes para o alívio rápido dos sintomas da asma, pacientes cuja asma é tratada apenas com SABA (em comparação com ICS) apresentam risco aumentado de morte relacionada à asma (evidência A)[33, 59] e cuidados de saúde urgentes relacionados à asma (evidência A)[60], mesmo que tenham bom controle dos sintomas.[61] O risco de exacerbações e mortalidade da asma aumenta de forma incremental com maior uso de SABA, inclusive em pacientes tratados apenas com SABA.[33] Um estudo de longo prazo de SABA regular em pacientes com asma recém-diagnosticada mostrou piores resultados e função pulmonar mais baixa do que em pacientes que foram tratados com doses baixas de CI diariamente desde o início.[62]

O LABA de início rápido, formoterol, é tão eficaz quanto o SABA como medicação de alívio em adultos e crianças[63] e reduz o risco de exacerbações graves em 15-45% em comparação com o SABA conforme necessário[64-66], mas o uso regular ou LABA frequente sem CI é fortemente desencorajado devido ao risco de exacerbações[67-68] (evidência A).

3.4.1.2 Passo 2

Tratamento preferido da etapa 2 para adultos e adolescentes: dose baixa de CI-formoterol, tomada conforme necessário para alívio dos sintomas e, se necessário, antes do exercício (faixa 1).

A evidência atual para essa combinação de tratamento de controle + alívio é com baixas doses de budesonida-formoterol:

- um grande estudo duplo-cego em asma leve encontrou uma redução de 64% nas exacerbações graves em comparação com SABA[46] com um achado semelhante em um estudo aberto em pacientes com asma leve previamente tomando SABA sozinho.[47] (evidência A);

- dois grandes estudos duplo-cegos em asma leve mostraram que budesonida-formoterol conforme necessário não era inferior para exacerbações graves em comparação com CI regular.[46, 48]
- em dois ensaios clínicos randomizados controlados abertos, representando a maneira como pacientes com asma leve usariam CI-formoterol conforme necessário na vida real, o uso de budesonida-formoterol conforme necessário foi superior ao CI de manutenção na redução do risco de exacerbações graves[47, 49] (evidência A);
- em todos os quatro estudos, a estratégia de CI-formoterol conforme necessário foi associada a uma dose média de CI substancialmente mais baixa do que a dose baixa de CI de manutenção;[69-72]
- os resultados clínicos com ICS-formoterol conforme necessário foram semelhantes em adolescentes e adultos;[50]
- uma análise *post hoc* de um estudo[46] descobriu que um dia com >2 doses de budesonida-formoterol conforme necessário reduziu o risco a curto prazo (21 dias) de exacerbações graves em comparação com terbutalina isolada conforme necessário, sugerindo que o tempo de uso de CI-formoterol é importante;[73]
- uma revisão Cochrane forneceu evidência de certeza moderada a alta de que o CI-formoterol conforme necessário foi clinicamente eficaz em adultos e adolescentes com asma leve, reduzindo significativamente os desfechos clínicos importantes, incluindo a necessidade de corticosteroides orais, taxas de exacerbação grave e visitas ao departamento de emergência ou internações hospitalares em comparação com CI diário (evidência A);[53, 74]
- não foram observados novos sinais de segurança com budesonida-formoterol conforme necessário na asma leve.[52, 56-54]

As considerações mais importantes para a GINA ao fazer essa recomendação para CI-formoterol conforme necessário foram:

- a necessidade de prevenir exacerbações graves em pacientes com sintomas leves ou infrequentes; estes podem ocorrer com gatilhos imprevisíveis, como infecção viral, exposição a alérgenos, poluição ou estresse;
- o desejo de evitar a necessidade de ICS diário em pacientes com asma leve, que na prática clínica muitas vezes são mal aderentes aos ICS prescritos, deixando-os expostos aos riscos do tratamento apenas com SABA;

- a maior redução nas exacerbações graves com CI-formoterol conforme necessário em comparação com CI diário entre os pacientes que anteriormente tomavam apenas SABA; sem diferença significativa para pacientes com asma bem controlada em ICS ou LTRA no início do estudo;[47-48]
- as diferenças muito pequenas no VEF1 (~30–50 mL), controle de sintomas (diferença no ACQ-5 de ~0,15 *vs* mínimo diferença clinicamente importante de 0,5) e dias sem sintomas (diferença média de 10,6 dias por ano)[46, 48] em comparação com CI regular foram consideradas menos importantes. Essas diferenças não foram cumulativas ao longo dos estudos de 12 meses. A variável de desfecho primário de um estudo[46] foi "semanas de asma bem controlada", mas esse desfecho não foi considerado confiável porque foi baseado em um conceito anterior de controle da asma. Ademais, foi sistematicamente enviesado contra o grupo de tratamento com CI-formoterol conforme necessário, visto que muito menos CI foi permitido em uma semana para pacientes em uso de CI-formoterol do que aqueles em manutenção com CI antes de a semana ser classificada como não bem controlada;
- FeNO foi significativamente reduzido com budesonida-formoterol conforme necessário e ICS de manutenção, não havendo diferença significativa no efeito do tratamento com budesonida-formoterol conforme necessário por eosinófilos de linha de base ou FeNO de linha de base.[47, 49]

3.4.1.3 Passo 3

Antes de considerar uma intensificação, verifique se há problemas comuns, como técnica incorreta do inalador, má adesão e exposições ambientais, e confirme se os sintomas são devidos à asma.

Tratamento preferido da Etapa 3 para adultos e adolescentes: manutenção de baixa dose de CI-formoterol e terapia de alívio (faixa 1).

Para adultos e adolescentes, a opção "preferida" da etapa 3 é a dose baixa de CI-formoterol como tratamento de manutenção e de alívio (MART). Nesse regime, doses baixas de CI-formoterol, budesonida-formoterol ou beclometasona-formoterol são usadas como tratamento de manutenção e para alívio dos sintomas.

Em pacientes adultos e adolescentes com 1 exacerbação no ano anterior, a terapia de manutenção e alívio com CI-formoterol reduziu as exacerbações e proporcionou níveis

semelhantes de controle da asma em doses relativamente baixas de CI, em comparação com uma dose fixa de CI-LABA como tratamento de manutenção ou uma dose mais alta de ICS, ambos com SABA conforme necessário (evidência A). Em estudos abertos que não necessitaram de histórico de exacerbações graves, manutenção e terapia de alívio com CI-formoterol também reduziram significativamente as exacerbações graves, com uma dose média mais baixa de ICS.

Para pacientes que receberam terapia de manutenção e alívio com CI-formoterol, a dose máxima recomendada de formoterol em um único dia, com base nas informações do produto, é de 72 mcg (dose administrada de 54 mcg) para budesonida-formoterol e 48 mcg (36 mcg dose administrada) para beclometasona-formoterol.

3.4.1.4 Passo 4

Embora em nível de grupo o maior benefício do CI seja obtido com baixa dose, a resposta individual do CI varia, e alguns pacientes cuja asma não é controlada com baixa dose de CI-LABA, apesar da boa adesão e da técnica inalatória correta, podem se beneficiar do aumento da dose de manutenção para média. Altas doses de CIs não são mais recomendadas na etapa 4.

Antes de intensificar, verifique se há problemas comuns, como técnica incorreta do inalador, má adesão e exposições ambientais, e confirme se os sintomas são devidos à asma.

Tratamento preferido da etapa 4 para adultos e adolescentes: manutenção de dose média de CI-formoterol e terapia de alívio (faixa 1).

Para pacientes adultos e adolescentes, a combinação ICS-formoterol como tratamento de manutenção e alívio é mais eficaz na redução das exacerbações do que a mesma dose de manutenção ICS-LABA ou doses mais altas de Cis[75] (evidência A). A maior redução no risco foi observada em pacientes com história de exarcebações graves[76], mas o MART também foi significativamente mais eficaz do que a melhor prática convencional em estudos abertos em que os pacientes não foram selecionados para maior risco de exacerbação.[77]

Na Etapa 4, o regime MART pode ser prescrito com dose média de tratamento de manutenção com budesonida-formoterol ou beclometasona-formoterol, mas o alívio permanece com dose baixa de CI-formoterol. Com base nas informações do produto, a dose total máxima recomendada de formoterol em um único dia é de 72 mcg dosimetrados (54 mcg dose administrada) para budesonida-formoterol e dose medida de 48 mcg (dose administrada de 36 mcg) para beclometasona-formoterol.

3.4.1.5 Passo 5

Tratamento preferencial na etapa 5 em adultos, adolescentes e crianças: encaminhar para avaliação especializada, fenotipagem e terapia complementar.

Pacientes de qualquer idade com sintomas persistentes ou exacerbações, apesar da técnica inalatória correta e boa adesão ao tratamento da etapa 4 e nos quais outras opções de controle foram consideradas, devem ser encaminhados a um especialista com experiência na investigação e manejo da asma grave[78] (evidência D).

Na asma grave, assim como na asma leve-moderada[79], participantes de ensaios clínicos randomizados podem não ser representativos dos pacientes atendidos na prática clínica. Por exemplo, um estudo de registro descobriu que mais de 80% dos pacientes com asma grave teriam sido excluídos dos principais estudos regulatórios avaliando a terapia biológica.[80]

As opções de tratamento que podem ser consideradas após a otimização da terapia existente podem incluir:

- *combinação de alta dose de CI-LABA:* isso pode ser considerado em adultos e adolescentes, mas para a maioria dos pacientes, o aumento na dose de CI geralmente oferece pouco benefício adicional[21, 81-82] (evidência A) e há um risco aumentado de efeitos colaterais, incluindo supressão adrenal.[83] Uma dose alta é recomendada apenas em caráter experimental por 3 a 6 meses quando um bom controle da asma não pode ser alcançado com dose média de CI mais LABA e/ou um terceiro controlador (por exemplo, LTRA ou teofilina de liberação sustentada[84, 85] (evidência B);
- *antagonistas muscarínicos de ação prolongada (LAMA):* podem ser prescritos em um inalador separado para pacientes com idade de 6 anos (tiotrópio), ou em um inalador combinado ("triplo") para pacientes a partir de 18 anos (beclometasona-formoterol glicopirrônio; furoato de fluticasona-vilanterol-umeclidínio; mometasona-indacaterol-glicopirrônio), se a asma não for bem controlada com doses médias ou altas de CI-LABA;
- a adição de LAMA ao CI-LABA melhora modestamente a função pulmonar[76, 86-92] (evidência A), mas não a qualidade de vida, sem alteração clinicamente importante nos sintomas.[90] Alguns estudos mostraram redução no risco de exacerbação; na metanálise, em geral, houve uma redução de 17% no risco de exacerbações graves que requerem corticosteroides orais (evidência A).[76, 86-87, 90, 92-93] Para pacientes com exacerbações apesar do CI-LABA, é essencial que CI

suficiente seja administrado, ou seja, pelo menos uma dose média de CI-LABA, antes de considerar a adição de um LAMA. Para pacientes que receberam prescrição de CI-LABA-LAMA com LABA não formoterol, o medicamento de alívio apropriado é SABA; os pacientes que receberam prescrição de CI-formoterol-LAMA podem continuar com CI-formoterol para alívio;

- *azitromicina adjuvante (três vezes por semana):* pode ser considerada após encaminhamento especializado para pacientes adultos com asma sintomática persistente apesar da alta dose de ICS-LABA. Antes de considerar a adição de azitromicina, o escarro deve ser verificado para microbactérias atípicas, o ECG deve ser verificado para QTc longo (e verificado novamente após um mês de tratamento), e o risco de aumento da resistência antimicrobiana deve ser considerado.[94] A diarreia é mais comum com azitromicina 500 mg 3 vezes por semana.[95] Sugere-se tratamento por pelo menos 6 meses, pois um benefício claro não foi observado em 3 meses nos ensaios clínicos. A evidência para essa recomendação inclui uma metanálise de dois ensaios clínicos[95-96] em adultos com sintomas de asma persistente que encontraram exacerbações de asma reduzidas entre aqueles que tomaram doses médias ou altas doses de CI-LABA que tinham um perfil eosinofílico ou não eosinofílico e naqueles tomando dose alta de CI-LABA107 (evidência B). A opção de adição de azitromicina para adultos é recomendada somente após consulta com especialista devido ao potencial de desenvolvimento de resistência no nível do paciente ou da população;[95]
- terapia biológica complementar para asma grave com anti-imunoglobulina E, anti-interleucina-5/5R, anti-interleucina 4-Rα e linfopoietina estromal antitímica adjuvante pode ser considerada de acordo com as orientações do GINA;[2]
- *tratamento guiado por escarro:* para adultos com sintomas persistentes e/ou exacerbações apesar de altas doses de CI ou CI-LABA, o tratamento pode ser ajustado com base na eosinofilia (>3%) no escarro induzido. Na asma grave, essa estratégia leva a exacerbações reduzidas e/ou doses mais baixas de CI[97] (evidência A), mas poucos médicos atualmente têm acesso a exames de escarro de rotina;
- *tratamento complementar com termoplastia brônquica:* pode ser considerado para alguns pacientes adultos com asma grave[87, 98] (evidência B). A evidência é limitada e em pacientes selecionados. Os efeitos a longo prazo, em comparação com pacientes-controle, inclusive para a função pulmonar, não são conhecidos;

- *corticosteroides orais em dose baixa (≤7,5 mg/dia equivalentes de prednisona):* como último recurso, isso pode ser considerado para alguns adultos com asma grave[87] (evidência D), mas são frequentemente associados a efeitos colaterais substanciais[99-102] (evidência A). Eles só devem ser considerados para adultos com mau controle dos sintomas e/ou exacerbações frequentes, apesar da boa técnica de inalação e adesão ao tratamento da etapa 5, e após a exclusão de outros fatores contribuintes e outros tratamentos complementares, incluindo biológicos, quando disponíveis e acessíveis. Os pacientes devem ser aconselhados sobre os potenciais efeitos colaterais.[100, 102] Eles devem ser avaliados e monitorados quanto ao risco de supressão adrenal e osteoporose induzida por corticosteroides, e aqueles que devem ser tratados por ≥ 3 meses devem receber aconselhamento relevante sobre estilo de vida e prescrição de terapia para prevenção da osteoporose (quando apropriado);[103]
- *terapia de manutenção e alívio (MART) com ICS-formoterol:* não há evidência direta sobre o início de MART em pacientes recebendo tratamento complementar, como LAMA ou terapia biológica, mas trocando um paciente MART para CI-LABA convencional e, conforme necessário, SABA pode aumentar o risco de exacerbações.

Os pacientes com asma devem ser revisados regularmente para monitorar o controle dos sintomas, fatores de risco e ocorrência de exacerbações, bem como para documentar a resposta a quaisquer alterações no tratamento. Para a maioria dos medicamentos de controle, a melhora começa alguns dias após o início do tratamento, mas o benefício total só pode ser evidente após 3 a 4 meses.[104] Na doença grave e cronicamente subtratada, pode levar mais tempo.[105]

Todos os profissionais da saúde devem ser encorajados a avaliar o controle da asma, a adesão e a técnica inalatória em todas as consultas, não apenas quando o paciente se apresenta por causa de sua asma.[106] A frequência das consultas depende do nível inicial de controle do paciente, sua resposta ao tratamento e seu nível de engajamento na autogestão. Idealmente, os pacientes devem ser vistos 1 a 3 meses após o início do tratamento e a cada 3 a 12 meses depois. Após uma exacerbação, uma consulta de revisão dentro de 1 semana deve ser agendada[107] (evidência D).

4 HOMEOPATIA

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o seu *Relatório global sobre Medicina Tradicional e Complementar* (MTC), baseado na contribuição de 179 países. Esse documento afirma que a homeopatia é usada oficialmente em 100 países no mundo, no entanto, apesar do enorme potencial para a contribuição na saúde e bem-estar das populações, ela só está inserida na saúde pública em 13 países e regulamentada em 22.[108]

Embora as dificuldades, a experiência tem mostrado que a integração da homeopatia e da terapêutica hegemônica é extremamente útil na promoção da saúde para as pessoas acometidas por doenças crônicas, podendo contribuir, também, para o tratamento de doenças agudas.[109] Estimava-se, em 2016, que em todo o mundo cerca de 500 milhões de pessoas utilizavam a homeopatia como forma terapêutica, o que representava cerca de 7% da população mundial, estimada em cerca de 7,3 bilhões de pessoas na época.

4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A homeopatia foi construída sobre concepções como o princípio dos semelhantes, as doses infinitesimais, o medicamento único, dentre outros. Esses preceitos já eram conhecidos por muitos médicos desde Hipócrates até Hahnemann, com vários deles utilizando-os – principalmente o dos semelhantes –, em seus tratamentos e observações.[110]

A despeito de ser um paradigma estabelecido no século XVIII por Samuel Hahnemann, a história da homeopatia pode ser recontada a partir da medicina hipocrática, e suas raízes podem ser buscadas no saber-fazer médico da Escola de Cós, com a qual ela se formaliza na tradição médica do Ocidente.[111]

Hipócrates e sua obra representam um marco na medicina ocidental. Nascido durante a segunda metade do século V a.C., na ilha de Cós, pertencente a uma ilustre família de médicos, Hipócrates foi consagrado pelas gerações posteriores como o “pai da medicina”. O que se sabe, efetivamente, a respeito de Hipócrates é que as informações confiáveis estão de tal forma mescladas a lendas, relatos inverossímeis e falsificações evidentes que se tornou praticamente impossível, em nossos dias, conhecer com precisão os dados factuais que constituiriam sua biografia.[112]

O médico de Cós introduziu a avaliação metódica dos sinais e sintomas como base fundamental para o diagnóstico. Em termos de tratamento, defendia que dois métodos terapêuticos poderiam ser utilizados com sucesso: a “cura pelos contrários” (*Contraria*

Contrariis Curentur), consolidada por Galeno (129-199 d.C.) e Avicena (980-1037), base da medicina alopática; e a "cura pelos semelhantes" (*Similia Similibus Curentur*), reavivada no século XVI por Paracelso (1493-1591) e consolidada pelo médico alemão Samuel Hahnemann, quando este criou a homeopatia.[113] Portanto, para o médico de Cós, a lei dos contrários e a lei dos semelhantes não se opunham em seu pensamento, e o tratamento era, então, constituído por três princípios básicos:[114]

- *natura medicatrix* – que a natureza se encarrega de restabelecer a saúde do doente e cabe ao médico tratar o paciente imitando a natureza, a fim de reconduzi-lo a um perfeito estado de equilíbrio;
- *contraria contrariis* – esta é a chamada lei dos contrários, em que os sintomas são tratados diretamente com medidas contrárias a eles;
- *similia similibus* – esta é a chamada lei dos semelhantes; dizia que a doença poderia ser debelada pela aplicação de medidas semelhantes à doença.

A medicina de Galeno, baseada no tratamento pelos contrários, perdurou por aproximadamente 1.500 anos. Foi Paracelso, no século XVI, que apresentou ideias totalmente opostas à visão vigente na época, considerando o ser humano como um todo integrado e harmônico, constituído de mente e corpo. Ele retomou aspectos da medicina hipocrática ao considerar que a *anima* governava o organismo, semelhante ao princípio vital dos homeopatas[115], e que uma enfermidade podia ser convenientemente tratada pelos semelhantes.[116] Por combater os grandes mestres seguidos pelos médicos de sua época (Galeno, Avicena e outros), Paracelso sofreu um grande isolamento intelectual, sendo considerado o "médico maldito".[115]

4.2 A OBRA DE HAHNEMANN

A história da homeopatia começa com as descobertas do seu fundador, Samuel Hahnemann (1755-1843), médico alemão que cunhou o vocábulo "homeopatia" (*homois* em grego significa "semelhante", *pathos* significa "sofrimento, doença"), para se referir ao princípio farmacológico, a lei dos semelhantes, que é a sua base, anteriormente enunciada por Hipócrates e Paracelso.[117]

Christian Frederich Samuel Hahnemann nasceu no dia 10 de abril de 1755 na pequena cidade de Meissen, no eleitorado da Saxônia (Alemanha). Seu pai era pintor de porcelana, e sua obra partilhava a admiração dos grandes senhores da época.

Em 1775, Hahnemann, apesar das dificuldades financeiras, foi para Leipzig, onde lhe foi permitido assistir aulas na universidade. Para custear os estudos, traduzia livros médicos do inglês para o alemão e lecionava outros idiomas. A Universidade de Leipzig era considerada um local de excelência, mas não possuía instalações para o treinamento clínico que tanto encantava Hahnemann, fato que o fez decidir, após dois anos de estudos, transferir-se para Viena com a intenção de praticar a medicina. Lá adquiriu experiência com o famoso Dr. Von Quarin, médico real. Posteriormente, mudou-se para a Transilvânia, para catalogar a biblioteca e classificar a coleção de moedas do governador, onde passou a ser uma espécie de conselheiro médico, dando consultas mesmo sem ainda estar formado. Ficou na Transilvânia por dois anos, até conseguir recursos suficientes para matricular-se na Universidade de Erlangen, em 1779, obtendo, no mesmo ano, o diploma de médico aos 24 anos.[118]

Hahnemann clinicou durante algum tempo, mas tornou-se insatisfeito com os resultados obtidos com a medicina tradicional, optando por ganhar a vida traduzindo livros médicos. Em 1790, aos 35 anos, durante a tradução da *Matéria médica*, de William Cullen (1710-1790), ficou intrigado com as explicações dadas por este para os efeitos terapêuticos da *China officinallis*, experimentando-a em si mesmo. Observando manifestações bastante semelhantes às apresentadas por pacientes com malária, Hahnemann concluiu que a quina era utilizada no tratamento da malária porque produzia sintomas semelhantes em pessoas saudáveis. Animado por esses resultados, utilizou também beladona, digital, mercúrio e outros compostos, obtendo resultados similares.

Apoiado em suas evidências experimentais e na filosofia hipocrática (*similia similibus curentur*)[113-114], Hahnemann idealizou uma nova forma de tratamento, embasada na cura pelos semelhantes. Assim, em 1796, publicou o "Ensaio sobre um novo princípio para averiguar os poderes curativos das substâncias medicinais", no qual fazia um relato sobre seus experimentos e descrevia alguns fatos observados anteriormente por outros autores. Nesse mesmo ano, retornou à atividade médica, tratando seus pacientes de acordo com a lei dos semelhantes. O ano de 1796 ficou conhecido como o marco da homeopatia.

Por conhecer bem a farmacopeia de sua época, Hahnemann rapidamente se deu conta de que muitas plantas e substâncias eram tóxicas, produzindo frequentemente efeitos adversos importantes, razão pela qual passou a diluir ao máximo os medicamentos, intentando que sua toxicidade fosse diminuída. Os resultados da nova terapêutica foram bastante promissores. Posteriormente, Hahnemann introduziu a dinamização, ato de agitar os medicamentos, pois notava que as substâncias agiam da mesma forma ou melhor quando submetidas a esse método

farmacotécnico homeopático. A partir desse momento, os resultados obtidos foram muito positivos, e a medicina homeopática começou a se difundir e a ganhar popularidade.[120]

O sábio de Meissen postulou a existência de uma energia vital, a qual possibilita, ao organismo, o estabelecimento de reações aos mais variados estímulos ambientais. O criador da homeopatia compreendia o homem como sendo um ser constituído de corpo, energia vital e espírito racional.[120] O desequilíbrio dessa energia vital promoveria uma disfunção orgânica, a qual faria o homem adoecer.[111]

Em 1810, o criador da homeopatia publicou a primeira edição de *O Organon da arte de curar*, livro que teve outras cinco edições (a sexta edição foi publicada em 1921, muitos anos após sua morte). *O Organon* passou a ser considerado o principal livro da homeopatia. Em 1811, publicou o primeiro volume da *Matéria médica pura*, obra concluída no ano seguinte, composta por seis volumes.[115]

A partir de 1812, começou a lecionar na Universidade de Leipzig para estudantes, admiradores e antigos médicos, após defender uma tese na Faculdade de Medicina em que fez uma magnífica apresentação sobre a utilização do *Veratrum album* para um auditório lotado, demonstrando profundo conhecimento da história do pensamento médico, sendo aprovado sem ressalvas. Em 1828, publicou outra grande obra intitulada *Doenças crônicas*.[115] Nessa época, a homeopatia já havia alcançado várias outras regiões do mundo.

Hahnemann viveu em Paris, particularmente feliz, de 1835 até sua morte, para assegurar o desenvolvimento da homeopatia. Sua morte se deu aos 88 anos, no dia 2 de julho de 1843, após o que foi reconhecido por inúmeros médicos que antes se opunham aos seus ensinamentos.[111]

4.3 HOMEOPATIA NA ASMA BRÔNQUICA

A asma é um dos problemas de saúde respiratória mais presente no Brasil. Em 2021, foram realizados 1,3 milhão atendimentos na Atenção Primária à Saúde, a porta de entrada do brasileiro ao Sistema Único de Saúde (SUS).[5] Além do tratamento convencional para asma, o SUS oferece as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS), que integram e complementam tratamentos convencionais, contribuindo para a identificação das causas e melhoria de sintomas que afetam o bem-estar das pessoas, inclusive para problemas crônicos de saúde. “Entre 2019 e abril de 2022, mais de 7 milhões de procedimentos utilizando PICS foram registrados entre os serviços da Atenção Primária e Atenção Especializada de média e alta

complexidade".[121] A homeopatia, uma das PICS ofertadas pelo SUS, é amplamente praticada para tratar a asma, não só no serviço público como também nos consultórios particulares.

Devido aos efeitos colaterais potencialmente negativos do uso prolongado de medicamentos convencionais e ao desejo de abordagens naturais, os pacientes se voltam para a Medicina Complementar e Alternativa (MCA, ou Complementary and Alternative Medicine – CAM), especialmente nos casos de difícil controle. Os pacientes portadores de doenças crônicas, tais como a asma, estão entre aqueles que fazem mais uso da MCA.[122-123]

Em uma pesquisa recente, membros da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia, investigando padrões de uso de MCA e seus efeitos adversos, mostraram que 81% dos entrevistados tinham pacientes que usavam terapias complementares e 80% dos entrevistados eram interessados em aprender mais sobre MCA.[124]

Em um estudo[125] realizado em um único centro, 86 pacientes portadores de asma foram inscritos em um estudo randomizado, controlado, com investigador cego. Eles foram designados para um dos três grupos de estudo (tratamento convencional sozinho ou tratamento convencional com adição de homeopatia ou reflexologia). Todos os pacientes receberam seu tratamento para asma durante o estudo e foram acompanhados como de costume por seu médico assistente. O grupo de designação do estudo de pacientes individuais era cego para os investigadores, que fizeram a avaliação clínica do controle da asma. O resultado primário foi a mudança nos escores do questionário de qualidade de vida da asma (AQLQ) após 26 semanas. Resultados secundários incluíram questionário de controle da asma, EuroQol, volume expiratório forçado em 1 segundo, pico de fluxo expiratório manhã e noite, sintomas de asma, uso de medicação de resgate e escore total de medicação.

Nesse estudo, pequenas melhorias na pontuação AQLQ foram observadas em todos os três grupos, no entanto, não houve mudanças estatisticamente significativas nas pontuações AQLQ observadas dentro ou entre os grupos. Da mesma maneira, resultados secundários não diferiram entre os grupos, e a adição de homeopatia ou reflexologia ao tratamento convencional não resultou em melhora da qualidade de vida na asma.

Um outro estudo[126] de 12 semanas, duplo-cego, ensaio paralelo, controlado por placebo, teve como metodologia a retirada aleatória de tratamento. O desenho de retirada randomizada é usado para testar a eficácia de manutenção de um tratamento específico. Os pacientes são tratados abertamente com o tratamento ativo em estudo e são randomizados apenas quando é alcançada uma eficácia satisfatória. A razão é explorar diferenças nas taxas de recaída entre pacientes randomizados para continuar o tratamento em estudo ou placebo e avaliar a eficácia de um protocolo clínico-farmacêutico homeopático (Organon.modus) em asma persistente em

adolescentes. Os pacientes selecionados eram do sexo feminino ou masculino (12 a 17 anos), com diagnóstico de asma persistente, em uso de beclometasona (mais fenoterol para episódios de sibilância), que atingiram 3 meses de asma bem controlada, após um período variável de acompanhamento com tratamento homeopático individualizado, de acordo com o protocolo Organon.modus.

Os casos de asma persistente grave com exacerbações que requerem internação hospitalar ou medicamento foram excluídos da pesquisa. A intervenção constituiu-se em continuar com o medicamento homeopático individualizado ou com placebo não identificado durante 12 semanas de tratamento com beclometasona, cuja dose foi sendo progressivamente diminuída. Como desfecho primário, pretendeu-se avaliar o número de dias de asma bem controlada. Avaliações secundárias: número de dias de uso de fenoterol, número de visitas a um serviço de urgência (sem internação) e percentagem de doentes excluídos devido a uma exacerbação que caracteriza uma asma parcialmente controlada. A tolerabilidade foi avaliada por eventos adversos, registrados a cada visita.

Os resultados obtidos foram os seguintes: 19 pacientes foram randomizados para continuar o tratamento com homeopatia e 21 com placebo. As medidas de eficácia para os grupos de homeopatia e placebo, respectivamente, foram as medianas do número de dias de bom controle clínico: 84 *versus* 30 ($p = 0,18$); mediana do número de dias de uso de fenoterol por paciente: 3 *versus* 5 ($p = 0,41$); visitas a uma emergência sala: 1 *versus* 6 ($p = 0,35$); percentual de exclusão por asma parcialmente controlada: 36,8% contra 71,4% ($p = 0,05$). Poucos eventos adversos foram relatados.[126]

A conclusão foi que este estudo-piloto[126] apoia a viabilidade do desenho de retirada duplo-cego randomizado, em estudos que investigam homeopatia na asma em adolescentes, quando realizada por especialistas seguindo um protocolo clínico-farmacêutico homeopático padronizado. Ressaltamos que a pesquisa demonstrou que todas as medidas de eficácia favoreceram a continuação da homeopatia durante o período de redução da beclometasona em comparação com o placebo, mas o estudo foi insuficiente para demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

A deterioração do controle da asma (ou seja, asma parcialmente controlada) foi quase duas vezes maior no grupo randomizado para retirar a homeopatia (71,4%) e continuar com placebo, em comparação com o grupo randomizado para manter o tratamento homeopático individualizado (36,8%); o resultado foi ligeiramente significante estatisticamente ($p = 0,05$). Pacientes estabilizados e/ou seus pais, que se recusaram a continuar com os procedimentos do estudo, podem ter contribuído para a perda da significância.[126]

Nesse estudo-piloto[126], a retirada randomizada da homeopatia coincidiu com a redução da concentração de beclometasona, o que pode parecer confuso. No entanto, na opinião dos autores, as diretrizes recomendando a redução da medicação convencional, quando a eficácia satisfatória é alcançada, abrem janelas de oportunidade de estudar a eficácia de manutenção da homeopatia por meio do desenho de retirada randomizada.

Um estudo prospectivo, longitudinal, quase experimental[127] foi realizado no consultório Médico de Família (CMF) 19 do Conselho Popular 10 de outubro, conselho Ranchuelo, Villa Clara, Cuba, de fevereiro de 2013 a fevereiro de 2014, para determinar o efeito da terapia homeopática no tratamento da asma brônquica em adultos durante um ano. A amostra inicial (n=51) foi composta por pacientes asmáticos que pertenciam à faixa de 19 a 59 anos. Foram excluídos crianças, adolescentes e idosos maiores de 60 anos, pois nessa fase da vida as patologias cardiovasculares podem modificar a doença em questão. A amostra final (n=45) foi composta pelos pacientes que concordaram em participar do estudo.

Os critérios de inclusão foram os pacientes que não apresentavam retardo mental, transtornos psiquiátricos ou encefalopatias, enquanto os critérios de saída incluíram aqueles que se mudaram para outras áreas, os falecidos ou que deixaram voluntariamente o estudo.

Esses pacientes, além de terem o tratamento convencional para asma indicado antes da intervenção, que não foi modificado ou retirado em nenhum caso, receberam uma formulação homeopática preparada pela equipe farmacêutica que trabalha na farmácia homeopática de Ranchuelo. Essa formulação homeopática, composta de *Kalium nitricum* 200 CH e *Arsenicum album* 200 CH, foi indicada para cada paciente na proporção de uma dose de 5 gotas em uma colher de sopa de água comum com uma periodicidade de 3 vezes ao dia. Esse tratamento foi realizado diariamente enquanto durou a intervenção. As análises estatísticas foram realizadas com testes não paramétricos. A escolha dos medicamentos ocorreu de acordo com as notas clínicas que constam no *Dicionário de medicamentos*, na seção “Prática médica de Clark”.

Para conhecer a classificação da doença segundo sua evolução temporal em cada paciente, bem como o tratamento intercrise que havia sido indicado antes da pesquisa, os prontuários médicos individuais e as fichas da história clínica familiar foram revisados. Foi feita uma primeira consulta com cada paciente, em que foram recolhidos os dados de sua doença em um formulário, e cada paciente foi classificado pela evolução da doença antes de iniciar o tratamento. O acompanhamento foi feito trimestralmente, totalizando 5 consultas no ano. A cada reconsulta, os pacientes foram questionados sobre a adesão constante ao tratamento indicado, sobre o número de crises de asma brônquica nos últimos 3 meses, sendo reclassificada a doença.

Foram realizados interrogatório e exame físico individual. Na última consulta, aos 12 meses, além do já citado, a asma brônquica de cada indivíduo foi reclassificada com base na mesma classificação, concluindo assim a intervenção. As variáveis usadas para análises estatísticas com testes não paramétricos foram retiradas do formulário. Pode-se dizer que com a aplicação do tratamento homeopático, o número de crises em pacientes asmáticos diminuiu, bem como a classificação da doença, sempre que os pacientes aderiram de forma constante à terapêutica, porque uma vez abandonado o tratamento, as crises reapareceram. Dessa forma, os autores recomendam promover a prescrição de medicamentos homeopáticos juntamente com o tratamento convencional em asma.

Na análise desse trabalho, é preciso destacar duas observações. Primeiramente, foi administrado um complexo homeopático, quando a seleção de medicamentos deveria basear-se nos sintomas característicos identificados (isto é, alterações no estado de saúde anterior do paciente, mentais e físicas, bem definidas, intensas e peculiares), sem hierarquia entre eles. Uma vez que os sintomas característicos fossem identificados, deveria ocorrer uma busca na *Matéria médica*, visando encontrar os sintomas mais semelhantes, priorizando remédios "antipsóricos" para condições crônicas, como a asma brônquica, conforme o §171 de *O Organon*.[128] Uma segunda questão é que o nível de evidência do estudo é baixo, conforme as diretrizes metodológicas do sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).[129]

Qutubuddin e colaboradores publicaram uma revisão sistemática[130] cujo objetivo foi avaliar se os ensaios controlados de homeopatia na asma brônquica, tratamento isolado ou aditivo à terapia padrão, poderiam produzir qualquer efeito diferente do controle (placebo ou terapia padrão) nos resultados relatados. Foram considerados os estudos relevantes publicados entre 1º de janeiro de 1981 e 31 de dezembro de 2016. A metodologia foi avaliada pela pontuação de Jadad, validade interna pela ferramenta Cochrane, validade do modelo pelos critérios de Mathie e qualidade de individualização pelos critérios de Saha. Em conformidade com os critérios adotados, 16 ensaios controlados e 12 observacionais não controlados foram elegíveis. Entre os ensaios controlados, a maioria foi positiva, especialmente aqueles que estavam testando formulações complexas. A qualidade metodológica foi diversa, pois 8 ensaios tinham "alto" risco de viés. A validade do modelo e qualidade de individualização foram comprometidas.

No geral, os resultados dessa revisão parecem ter sido bastante promissores e qualitativamente sugeriram um papel definido da homeopatia além do placebo no tratamento da asma, no entanto, eles não são adequadamente apoiados por evidência de nível. Ainda que poucos ensaios tenham sido classificados como 1a ou 1b, eles ainda sofriam de muitas ressalvas

importantes. Devido às inadequações qualitativa e quantitativa, provas que comprovassem o uso da homeopatia individualizada permaneceram inconclusivas. Finalizando, os autores da revisão sistemática concluíram que são necessárias replicações independentes e mais avaliação em projetos apropriados e rigorosos.

5 DISCUSSÃO

Desde a revisão sistemática[131] publicada em 2004 pela *Cochrane Database of Systematic Reviews*, que concluiu que não havia evidências suficientes para avaliar com segurança o possível papel da homeopatia na asma, devido à heterogeneidade no tipo de tratamento homeopático e desenhos de estudo, nenhuma outra revisão sistemática foi realizada no assunto em questão até a publicação de Qutubuddin *et al*.[130]

Em editorial publicado na *Revista de Homeopatia da Associação Paulista de Homeopatia* (APH)[132], Dr. Zulian Teixeira discorre brilhantemente sobre a falácia de que "não existem evidências científicas em homeopatia" e sobre o preconceito existente em relação ao tratamento homeopático, fruto da desinformação ou da negação dos estudos que fundamentam o modelo homeopático em vários campos da ciência. Ele ressalta a existência de revisões sobre as linhas de pesquisa que fundamentam os pressupostos homeopáticos, a saber: princípio da similitude terapêutica, experimentação patogenética homeopática, emprego de medicamentos dinamizados (ultradiluições) e individualizados segundo a totalidade sintomática característica do binômio doente-doença.

Entretanto, como descreveu Qutubuddin *et al.*[130], a evidência clínica sobre a eficácia das terapias complementares e homeopatia para asma permanece pouco convincente. Além disso, revisões sistemáticas identificaram a escassez de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade em homeopatia. A existência de variadas formas de praticar a homeopatia – individualizada, clínica, complexa e isopatia – é fator complicador na realização de pesquisas de qualidade. Em homeopatia individualizada, tipicamente um único medicamento é selecionado com base na "totalidade dos sintomas" de um paciente, incluindo problemas mentais, gerais, tipos constitucionais e "expressões miasmáticas".

Na homeopatia clínica, um ou mais medicamentos homeopáticos são administrados para condições clínicas padrão ou diagnósticos convencionais. Na homeopatia complexa, vários medicamentos são combinados em uma formulação fixa. Isopatia, também popularmente conhecida como "imunoterapia homeopática" (HIT), é o uso de diluições homeopáticas do próprio agente causador da doença (por exemplo, organismos ou alérgenos), ou de um produto do processo da doença, para tratar a condição, estrategicamente diferente da prescrição homeopática individualizada no sentido clássico.

Diante desse panorama, Qutubuddin *et al*.[130] recomendam a realização de estudos controlados por placebo (no contexto mútuo de cuidados habituais) e modelos pragmáticos que testam a eficácia e efetividade da homeopatia, respectivamente, usando medidas subjetivas e

objetivas e permitindo que os médicos prescrevam livremente em sua maneira usual. É importante testar a homeopatia na forma em que é comumente praticada, e não em uma forma especialmente restrita para ensaios clínicos. Os ensaios devem manter, também, provisão para entrada de mais de um homeopata experiente, a fim de combater qualquer resultado atribuído à falta de competência de um único terapeuta.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências disponíveis, levando-se em consideração apenas aquelas de maior nível (revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados e controlados), não se pode afirmar que os efeitos da homeopatia sejam exclusivamente efeito placebo.[130, 133] À medida que se realizem pesquisas com desenhos rigorosos e adequados, as dúvidas existentes quanto à eficácia e efetividade do tratamento homeopático da asma (isolado ou como aditivo à terapia padrão) devem ser progressivamente extinguidas. São necessárias replicações independentes e mais avaliação em projetos apropriados e rigorosos.

REFERÊNCIAS

1 GBD 2019 DISEASES AND INJURIES COLLABORATORS. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet**, v. 396 p. 1204-1222, 2020.

2 GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** 2022. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf. Acesso em: 29 maio 2023.

3 REIJULA, K.; HAAHTELA, T.; KLAUKKA, T.; RANTANEN, J. Incidence of occupational asthma and persistent asthma in young adults has increased in Finland. **Chest**, v. 110, n. 1, p. 58-61, 1996.

4 HANSEN, E. F.; RAPPEPORT, Y.; VESTBO, J.; LANGE, P. Increase in prevalence and severity of asthma in young adults in Copenhagen. **Thorax**, v. 55, n. 10, p. 833-836, 2000.

5 BRASIL. **Em 2021, SUS registrou 1,3 milhão de atendimentos a pacientes com asma na Atenção Primária à Saúde.** 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/em-2021-sus-registrou-1-3-milhao-de-atendimentos-a-pacientes-com-asma-na-atencao-primaria-a-saude-1#:~:text=A%20asma%20%C3%A9%20um%20dos,entre%20as%20regi%C3%B5es%20do%20Pa%C3%ADs. Acesso em: 29 maio 2023.

6 SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). IV diretrizes brasileiras para o manejo da asma. **Journal Brazilian of Pneumology**, v. 32, n. 7, p. S447-S474, 2006.

7 KUMAR, R. K. Understanding airway wall remodelation in asthma: a basis for improvement in therapy? **Pharmacology & Therapeutics**, v. 91, n. 2, p. 93-104, 2001.

8 VIGNOLA, A. M.; CHANEZ, P.; CAMPBELL, A. M. *et al*. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 157, n. 2, p. 403-409, 1998.

9 BUSSE, W. W.; LEMANSKE, R. F. Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 5, p. 350-362, 2001.

10 BOUSQUET, J. *et al*. Eosinophilic inflammation in asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 323, n. 15, p. 1.033-1.039, 1990.

11 SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). II Consenso Brasileiro no manejo da asma. **Jornal de Pneumologia**, v. 24, n. 4, 1998.

12 OPPENHEIMER, J.; NELSON, H. S. Skin testing. **Ann Allergy Asthma & Immunology**, v. 96, n. 1, p. 19-23, 2006.

13 PIZZICHINI, M. M. M.; CARVALHO-PINTO, R. M. D.; CANÇADO, J. E. D. *et al*. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 1, 2020.

14 LEITE, M.; PONTE, E. V.; PETRONI, J.; D'OLIVEIRA JÚNIOR, A.; PIZZICHINI, E.; CRUZ, A. A. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 10, p. 756-763, 2008.

15 ROXO, J. P. F.; PONTE, E. V.; RAMOS, D. C.; PIMENTEL, L.; D'OLIVEIRA JÚNIOR, A.; CRUZ, A. A. Validação do teste de controle da asma em português para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 2, p. 159-166, 2010.

16 DERENDORF, H.; NAVE, R.; DROLLMANN, A.; CERASOLI, F.; WURST, W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. **European Respiratory Journal**, v. 28, n. 5, p. 1.042-1.050, 2006.

17. DALEY-YATES, P. T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. British **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 3, p. 372-380, 2015.

18 BARNES, P. J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. **European Respiratory Journal**, v. 19, n. 1, p. 182-191, 2002.

19 GREENING, A. P.; IND, P. W.; NORTHFIELD, M.; SHAW, G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. **Lancet**, v. 344, n. 8.917, p. 219-224, 1994.

20 PAUWELS, R. A.; LOFDAHL, C. G.; POSTMA, D. S. *et al*. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 20, p. 1.405-1.411, 1997.

21 BATEMAN, E. D.; BOUSHEY, H. A.; BOUSQUET, J. *et al*. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 8, p. 836-844, 2004.

22 BATEMAN, E. D.; BUSSE, W.; PEDERSEN, S. E. *et al*. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. **Annalls of Allergy Asthma & Immunology**, v. 123, n. 1, p. 57-63, 2019.

23 KEW, K. M.; KARNER, C.; MINDUS, S. M.; FERRARA, G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2013, n. 12, p. Cd009019, 2013.

24 STEMPEL, D. A.; RAPHIOU, I. H.; KRAL, K. M. *et al*. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 19, p. 1.822-1.830, 2016.

25 PETERS, S. P.; BLEECKER, E. R.; CANONICA, G. W. *et al*. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 9, p. 850-860, 2016.

26 STEMPEL, D. A.; SZEFLER, S. J.; PEDERSEN, S. *et al*. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 9, p. 840-849, 2016.

27 HEALTHCARE IMPROVEMENT SCOTLAND. **British guideline on the management of asthma.** 2019. Disponível em: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/british-guideline-on-the-management-of-asthma/. Acesso em: 29 maio 2023.

28 NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Asthma:** diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosismonitoring-and-chronicasthma-management-pdf-1837687975621. Acesso em: 29 maio 2023.

29 FITZGERALD, J. M.; LEMIERE, C.; LOUGHEED, M. D. *et al*. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. **Canadian Journal of Respiratory Critical Care and Sleep Medicine**, v. 1, n. 4, p. 199-221, 2017.

30 SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 1, p. S1-S46, 2012.

31 ROLAND, N. J.; BHALLA, R. K.; EARIS, J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. **Chest**, v. 126, n. 1, p. 213-219, 2004.

32 O'BYRNE, P. M.; PEDERSEN, S.; LAMM, C. J.; TAN, W. C.; BUSSE, W. W. Start Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 179, n. 1, p. 19-24, 2009.

33 NWARU, B. I.; EKSTRÖM, M.; HASVOLD, P.; WIKLUND, F.; TELG, G.; JANSON, C. Overuse of short-acting β_2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 4, p. 1901872, 2020.

34 RAISSY, H. H.; KELLY, H. W.; HARKINS, M.; SZEFLER, S. J. Inhaled corticosteroids in lung diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 8, p. 798-803, 2013.

35 BEASLEY, R.; HANCOX, R. J.; HARWOOD, M. *et al*. Asthma and Respiratory Foundation NZ adult asthma guidelines: a quick reference guide. **New Zealand Medical Journal**, v. 129, n. 1.445, p. 83-102, 2016.

36 FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57-65, 2015.

37 LIPWORTH, B. J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 9, p. 941-955, 1999.

38 LAPI, F.; KEZOUH, A.; SUISSA, S.; ERNST, P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. **European Respiratory Journal**, v. 42, n. 1, p. 79-86, 2013.

39 WEATHERALL, M.; JAMES, K.; CLAY, J. *et al*. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 38, n. 9, p. 1.451-1.458, 2008.

40 YE, Q.; HE, X.; D'URZO, A. A review on the safety and efficacy of inhaled corticosteroids in management of asthma. **Pulmonary Therapy**, v. 3, n. 1, p. 1-18, 2017.

41 BUSSE, W. W.; PEDERSEN, S.; PAUWELS, R. A. *et al*. Start Investigators Group. The Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 121, n. 5, p. 1.167-1.174, 2008.

42 SELROOS, O.; PIETINALHO, A.; LÖFROOS, A. B.; RISKA, H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. **Chest**, v. 108, n. 5, p. 1.228-1.234, 1995.

43 SELROOS, O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. **Respiratory Medicine**, v. 102, n. 7, p. 1.065-1.072, 2008.

44 BAUR, X.; SIGSGAARD, T.; AASEN, T. B. *et al*. Task Force on the Management of Work-related Asthma. Guidelines for the management of work-related asthma. **European Respiratory Journal**, v. 39, n. 3, p. 529-545, 2012.

45 HENNEBERGER, P. K.; PATEL, J. R.; GROENE, G. J. *et al*. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 10, n. 10, p. CD006308, 2019.

46 O'BYRNE, P. M.; FITZGERALD, M.; BATEMAN, E. D. *et al*. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 20, p. 1.865-1.876, 2018.

47 BEASLEY, R.; HOLLIDAY, M.; REDDEL, H. K. *et al*. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 21, p. 2.020-2.030, 2019.

48 BATEMAN, E. D. Positioning As-needed Budesonide-Formoterol for Mild Asthma: Effect of Prestudy Treatment in Pooled Analysis of SYGMA 1 and 2. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 12, p. 2.007-2.017, 2021.

49 HARDY, J.; BAGGOTT, C.; FINGLETON, J. *et al*. PRACTICAL study team. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 394, n. 10.202, p. 919-928, 2019.

50 REDDEL, H. K.; O'BYRNE, P. M.; FITZGERALD, J. M. *et al.* Efficacy and Safety of As-Needed Budesonide-Formoterol in Adolescents with Mild Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice**, v. 9, n. 8, p. 3069-3077.e6, 2021.

51 BATEMAN, E. D.; REDDEL, H. K.; O'BYRNE, P. M. *et al*. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 20, p. 1.877-1.887, 2018.

52 O'BYRNE, P. M.; BARNES, P. J.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. *et al*. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, p. 1.392-1.397, 2001.

53 FITZGERALD, J. M.; O'BYRNE, P. M.; BATEMAN, E. D. *et al*. Safety of As-Needed Budesonide-Formoterol in Mild Asthma: Data from the Two Phase III SYGMA Studies. **Drug Safety**, v. 44, n. 4, p. 467-478, 2021.

54 DUSSER, D.; MONTANI, D.; CHANEZ, P. *et al*. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. **Allergy**, v. 62, n. 6, p. 591-604, 2007.

55 REDDEL, H. K.; BUSSE, W. W.; PEDERSEN, S. *et al*. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. **Lancet**, v. 389, n. 10.065, p. 157-166, 2017.

56 BÅRNES, C. B.; ULRIK, C. S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. **Respiratory Care**, v. 60, n. 3, p. 455-468, 2015.

57 TAYLOR, D. R.; BATEMAN, E. D.; BOULET, L-P. *et al*. A new perspective on concepts of asthma severity and control. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 3, p. 545-554, 2008.

58 LAZARINIS, N.; JØRGENSEN, L.; EKSTRÖM, T. *et al*. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. **Thorax**, v. 69, n. 2, p. 130-136, 2014.

59 SUISSA, S.; ERNST, P.; BENAYOUN, S.; BALTZAN, M.; CAI, B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 5, p. 332-336, 2000.

60 SUISSA, S.; ERNST, P.; KEZOUH, A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. **Thorax**, v. 57, n. 10, p. 880-884, 2002.

61 REDDEL, H. K.; AMPON, R. D.; SAWYER, S. M.; PETERS, M. J. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. **BMJ Open**, v. 7, n. 9, p. e016688, 2017.

62 HAAHTELA, T.; JÄRVINEN, M.; KAVA, T. *et al*. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 6, p. 388-392, 1991.

63 WELSH, E. J.; CATES, C. J. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2.010, n. 9, p. CD008418, 2010.

64 TATTERSFIELD, A. E.; LÖFDAHL, C. G.; POSTMA, D. S. *et al*. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. **Lancet**, v. 357, n. 9.252, p. 257-261, 2001.

65 PAUWELS, R. A.; SEARS, M. R.; CAMPBELL, M. *et al*. RELIEF Study investigators. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. **European Respiratory Journal**, v. 22, n. 5, p. 787-794, 2003.

66 RABE, K. F.; ATIENZA, T.; MAGYAR, P.; LARSSON, P.; JORUP, C.; LALLOO, U. G. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. **Lancet**, v. 368, n. 9.537, p. 744-753, 2006. d

67 LAZARUS, S. C.; BOUSHEY, H. A.; FAHY, J. V. *et al.* Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 285, n. 20, p. 2.583-2.593, 2001.

68 RODRIGO, G. J.; CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A. Safety of long-acting β agonists for the treatment of asthma: clearing the air. **Thorax**, v. 67, 4, p. 342-349, 2012.

69 WILSON, S. R.; STRUB, P.; BUIST, A. S. *et al*. Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 6, p. 566-577, 2010.

70 CABANA, M. D.; SLISH, K. K.; EVANS, D. *et al*. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. **Pediatrics**, v. 117, n. 6, p. 2.149-2.157, 2006.

71 APTER, A. J.; WAN, F.; REISINE, S. *et al*. The association of health literacy with adherence and outcomes in moderate-severe asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 2, p. 321-327, 2013.

72 HAAHTELA, T.; TUOMISTO, L. E.; PIETINALHO, A. *et al*. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. **Thorax**, v. 61, n. 8, p. 663-670, 2006.

73 O'BYRNE, P. M.; FITZGERALD, J. M.; BATEMAN, E. D. *et al*. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 2, p. 149-158, 2021.

74 CROSSINGHAM, I.; TURNER, S.; RAMAKRISHNAN, S. *et al*. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 5, p. CD013518, 2021.

75 BATEMAN, E. D.; HARRISON, T. W.; QUIRCE, S. *et al*. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. **Respiratory Research**, v. 12, n. 1, p. 38, 2011.

76 SOBIERAJ, D. M.; WEEDA, E. R.; NGUYEN, E. *et al*. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β-Agonists as Controller and Quick Relief Therapy with Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 319, n. 14, p. 1.485-1.496, 2018.

77 SUMINO, K.; BACHARIER, L. B.; TAYLOR, J. *et al*. Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice**, v. 8, n. 1, p. 176-185, 2020.

78 CHUNG, K. F.; WENZEL, S. E.; BROZEK, J. L. *et al*. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice**, v. 43, n. 2, p. 343-373, 2014.

79 TRAVERS, J.; MARSH, S.; WILLIAMS, M. *et al*. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? **Thorax**, v. 62, 3, p. 219-223, 2007.

80 BROWN, T.; JONES, T.; GOVE, K. *et al.* Wessex Severe Asthma Cohort (WSAC) team; Members of the Wessex Severe Asthma Cohort (WSAC) Team: Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. **European Respiratory Journal**, v. 52, n. 6, p. 1801444, 2018.

81 SZEFLER, S. J.; MARTINS, R. J.; KING, T. S. *et al.* Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 109, n. 3, p. 410-418, 2002.

82 POWELL, H.; GIBSON, P. G. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. **Medical Journal of Australia**, v. 178, n. 5, p. 223-225, 2003.

83 BROERSEN, L. H.; PEREIRA, A. M.; JØRGENSEN, J. O.; DEKKERS, O. M. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 6, p. 2.171-2.180, 2015.

84 RIVINGTON, R. N.; BOULET, L. P.; COTE, J. *et al*. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 151, p. 325-332, 1995.

85 VIRCHOW JUNIOR, J. C.; PRASSE, A.; NAYA, I.; SUMMERTON, L.; HARRIS, A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, p. 578-585, 2000.

86 KERSTJENS, H. A. M.; MASPERO, J.; CHAPMAN, K. R. *et al*. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 10, p. 1.000-1.012, 2020.

87 VIRCHOW, J. C.; KUNA, P.; PAGGIARO, P. *et al*. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. **Lancet**, v. 394, n. 10.210, p. 1.737-1.749, 2019.

88 LEE, L. A.; BAILES, Z.; BARNES, N. *et al*. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 1, p. 69-84, 2021.

89 GESSNER, C.; KORNMANN, O.; MASPERO, J. *et al*. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/ mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). **Respiratory Medicine**, v. 170, p. 106.021, 2020.

90 KIM, L. H. Y.; SALEH, C.; WHALEN-BROWNE, A. *et al*. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 325, n. 24, p. 2.466-2.479, 2021.

91 CASALE, T. B.; AALBERS, R.; BLEECKER, E. R. *et al*. Tiotropium Respimat® add-on therapy to inhaled corticosteroids in patients with symptomatic asthma improves clinical outcomes regardless of baseline characteristics. **Respiratory Medicine**, v. 158, p. 97-109, 2019.

92 RODRIGO, G, J.; NEFFEN, H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. **Pediatry allergy and Immunology Homepage**, v. 28, n. 6, p. 573-578, 2017.

93 KEW, K. M.; DAHRI, K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2.016, n. 1, p. CD011721, 2016.

94 TAYLOR, S. L.; LEONG, L. E. X.; MOBEGI, F. M. *et al*. Long-Term Azithromycin Reduces *Haemophilus influenzae* and Increases Antibiotic Resistance in Severe Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 3, p. 309-317, 2019.

95 GIBSON, P. G.; YANG, I. A.; UPHAM, J. W. *et al*. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 390, n. 10.095, p. 659-668, 2017.

96 HILES, S. A.; MCDONALD, V. M.; GUILHERMINO, M.; BRUSSELLE, G. G.; GIBSON, P. G. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. **European Respiratory Journal**, v. 54, n. 5, 2019.

97 PETSKY, H. L.; LI, A.; CHANG, A. B. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. 8, p. CD005603, 2017.

98 CHUPP, G.; LAVIOLETTE, M.; COHN, L. *et al*. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 2, 2017.

99 WALSH, L.; WONG, C.; OBORNE, J. *et al*. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. **Thorax**, v. 56, n. 4, p. 279-284, 2001.

100 LEFEBVRE, P.; DUH, M. S.; LAFEUILLE, M-H. *et al*. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 6, p. 1.488-1.495, 2015.

101 PRICE, D. B.; TRUDO, F.; VOORHAM, J. *et al*. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 11, p. 193-204, 2018.

102 BLEECKER, E. R.; MENZIES-GOW, A. N.; PRICE, D. B. *et al*. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 3, p. 276-293, 2020.

103 BUCKLEY, L.; GUYATT, G.; FINK, H. A. *et al*. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. **Arthritis Care & Research**, v. 69, n. 8, p. 1.095-1.110, 2017.

104 BATEMAN, E. D.; BOUSQUET, J.; KEECH, M. L.; BUSSE, W.W.; CLARK, T. J.; PEDERSEN, S. E. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. **European Respiratory Journal**, v. 29, n. 1, p. 56-62, 2007.

105 SONT, J. K. How do we monitor asthma control? **Allergy**, v. 54, n. 49, p. 68-73, 1999.

106 MINTZ, M.; GILSENAN, A. W.; BUI, C. L. *et al*. Assessment of asthma control in primary care. **Current Medical Research Opinion**, v. 25, n. 10, p. 2.523-2.531, 2009.

107 SCHATZ, M.; RACHELEFSKY, G.; KRISHNAN, J. A. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? **Proceedings of American Thoracic Society**, v. 6, n. 4, p. 386-393, 2009.

108 WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO global report on traditional and complementary medicine 2019.** World Health Organization, 2019. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342. Acesso em: 30 maio 2023.

109 LIGA MEDICORUM HOMOEOPATHICA INTERNATIONALIS (LMHI). **The new revised edition of Scientific Framework Homeopathy – Evidenced Based Homeopathy 2015.** 2015. Disponível em: https://www.lmhi.org/Home/NewsDetail?newsId=e83e473b-9cd0-4748-83af-74a22f8ce348. Acesso em: 30 maio 2023.

110 CORRÊA, A. D.; QUINTAS, L. E. M. A homeopatia como ciência: fatos e suposições (Editorial). **Social Science & Medicine**, v. 1 p. 51-2, 1995.

111 CORRÊA, A. D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L. E. M.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Similia Similibus Curentur: revisitando aspectos históricos da homeopatia nove anos depois. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 13, n. 1, p. 13-31, 2006.

112 RIBEIRO JUNIOR, W. A. Hipócrates de Cós. *In*: CAIRUS, H. F.; RIBEIRO JR., W. A. **Textos hipocráticos:** o doente, o médico e a doença. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005. p. 11-24.

113 DUDGEON, R. E. O princípio homeopático antes de Hahnemann. **Revista de Homeopatia**, v. 59, n. 2, p. 8-18, 1994.

114 VANNIER, L. A ideia da homeopatia na história. **Revista de Homeopatia**, v. 59, n. 1, 1994.

115 CORRÊA, A. D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L. E. M. Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 4, p. 347-351, 1997.

116 BOYD, J. L. A concepção antiga de símile. **Selecta Homeopathica**, v. 2, n. 1, p. 5-77, 1994.

117 ULLMAN, D. **Homeopatia:** medicina para o século XXI. São Paulo: Cultrix, 1992.

118 DUDGEON, R. E. Hahnemann, esboço de uma biografia. **Revista de Homeopatia**, v. 59, n. 3-4, p. 10-30, 1994.

119 CORRÊA, A. D. Samuel Hahnemann. **Social Science & Medicine**, v. 1, p. 68-70, 1995.

120 TEIXEIRA, M. Z. **Concepção vitalista de Samuel Hahnemann.** 2. ed. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira, 2021.

121 BRASIL. **Técnicas da medicina tradicional, como homeopatia, meditação e yoga, podem ser encontradas no SUS.** 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/outubro/tecnicas-da-medicina-tradicional-como-homeopatia-meditacao-e-yoga-podem-ser-encontradas-no-sus. Acesso em: 30 maio 2023.

122 METCALFE, A.; WILLIAMS, J.; MCCHESNEY, J. *et al*. Use of complementary and alternative medicine by those with a chronic disease and the general population – results of a national population based survey. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, p. 58, 2010.

123 HUNT, K. J.; ERNEST, E. Patients' use of CAM: results from the health survey for England 2005. **Focus on Alternative and Complementary Therapies**, v. 15, p. 101-103, 2010.

124 LAND, M. H.; WANG, J. Complementary and Alternative Medicine Use Among Allergy Practices: Results of a Nationwide Survey of Allergists. **Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice**, v. 6, n. 1, p. 95-98, 2018.

125 TOPCU, A.; LØKKE, A.; ERIKSEN, L.; NIELSEN, L. P.; DAHL, R. Evaluating the effect on asthma quality of life of added reflexology or homeopathy to conventional asthma management - an investigator-blinded, randomised, controlled parallel group study. **European Clinical Respiratory Journal**, v. 7, n. 1, p. 1793526, 2020.

126 HOTTA, L. M.; ADLER, U. C.; CESAR, A. T. *et al*. Homeopathy for Perennial Asthma in Adolescents: Pilot Feasibility Study Testing a Randomised Withdrawal Design. **Homeopathy**, v. 107, n. 2, p. 143-149, 2018.

127 ALVAREZ, R. R. G.; GARCIA, L. R. GONZALEZ. Tratamiento homeopático en adultos con asma bronquial. **Revista de Homeopatia**, v. 81, n. 3-4, p. 49-59, 2018.

128 PUSTIGLIONE, M. **Organon da arte de curar de Samuel Hahnemann para o século XXI.** 2. reimp. São Paulo: Editora Organon, 2018.

129 BRASIL. **Diretrizes metodológicas:** sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf Acesso em: 30 maio 2023.

130 QUTUBUDDIN, M.; SINGH, S. M.; NAYAK, C.; KOLEY, M.; SAHA, S. A Systematic Review of Controlled Trials of Homeopathy in Bronchial Asthma. **Complementary Medicine Research**, v. 26, n. 2, p. 111-117, 2019

131 MCCARNEY, R. W.; LINDE, K.; LASSERSON, T. J. Homeopathy for chronic asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2004, n. 1, 2004.

132 TEIXEIRA, M. Z. Editorial – Aos que clamam pelas evidências científicas em homeopatia. **Revista de Homeopatia**, v. 80, n. 1-2, 2017.

133 WAISSE, S. Pesquisa clínica em homeopatia: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados controlados. **Revista de Homeopatia**, v. 80, n. 1-2, p. 79-87, 2017.