



Prescrição excessiva de β_2 -agonistas de curta duração: reflexões a partir do estudo SABINA no Brasil

Martti Anton Antila¹, Adelmir Souza-Machado^{2,4}, Marcelo Gervilla Gregório³,
Álvaro A Cruz^{4,5}, Luciene Angelini⁶, Maarten J H I Beekman⁷,
Gilmar Alves Zonzin⁸, Marcelo Fouad Rabahi⁹

1. Clínica de Alergia Martti Antila, Sorocaba (SP) Brasil.
2. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
3. Clínica RespSono, São Bernardo do Campo (SP) Brasil.
4. Fundação ProAR, Brasil.
5. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
6. AstraZeneca, São Paulo (SP) Brasil.
7. AstraZeneca, The Hague, the Netherlands.
8. Centro Médico Santa Maria, Barra Mansa (RJ) Brasil.
9. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 30 março 2023.

Aprovado: 28 novembro 2023.

O estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil foi realizado em cinco locais em diferentes regiões do país: Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os padrões de prescrição de *short-acting* β_2 agonists (SABAs, β_2 -agonistas de curta duração) e outros medicamentos para asma em pacientes tratados por especialistas e participantes do estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal observacional realizado em cinco locais em diferentes regiões do Brasil. Os desfechos primários foram registrar as prescrições de SABAs e obter dados a respeito da compra de SABAs sem receita médica na farmácia.

Resultados: Foram analisados dados a respeito de 218 pacientes com asma. Dos 218 pacientes, 80,3% receberam prescrição de SABA além da terapia de manutenção, com uma média de 11,2 frascos de SABA nos 12 meses anteriores. Destes, 71,4% receberam prescrição de ≥ 3 frascos e 42,2% receberam prescrição de ≥ 10 frascos. Nenhum dos pacientes recebeu prescrição de monoterapia com SABA. Do total de pacientes, 14,2% relataram que compraram SABAs sem receita médica na farmácia. Destes, 48,4% compraram ≥ 3 frascos de SABA. Foram prescritas doses fixas combinadas de corticosteroide inalatório e β_2 -agonista de longa duração para 95,0% dos pacientes. No ano anterior à visita do estudo, 45,0% dos pacientes receberam pelo menos um ciclo de tratamento de curta duração com corticosteroide oral. A asma estava bem controlada em 43,1% dos pacientes, parcialmente controlada em 34,9% e não controlada em 22,0%. Os pacientes relataram uma média de 1,1 exacerbações graves da asma, sendo que 49,1% apresentaram uma ou mais exacerbações graves. **Conclusões:** A prescrição excessiva e a compra de SABAs sem receita médica são comuns no Brasil e possivelmente levam à necessidade de uso de corticosteroides orais. A comunidade de profissionais de saúde deve colaborar para implantar recomendações baseadas em evidências e promover a educação em saúde para melhorar o manejo da asma no Brasil.

Descritores: Asma; Brasil; Broncodilatadores; Prescrições.

INTRODUÇÃO

No Brasil, existem aproximadamente 20 milhões de pacientes com asma.⁽¹⁾ Em um estudo no qual foram avaliados dados provenientes da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar, realizada em 2012 no Brasil, relatou-se que 23,2% dos adolescentes apresentavam sintomas de asma, e 12,4% tinham diagnóstico prévio da doença.⁽²⁾ Apesar das melhorias no diagnóstico e manejo da asma, da elaboração de novos agentes e alvos terapêuticos e da atualização das diretrizes internacionais de asma, uma grande proporção de pacientes no Brasil ainda apresenta doença mal controlada.⁽³⁾ De fato, as taxas de mortalidade da asma estão aumentando: dados provenientes de um banco de dados nacional mostram que 2.488 pacientes morreram de asma no Brasil em 2021, o que equivale a 7 óbitos por dia; além disso, houve mais de 120 mil internações hospitalares por asma naquele ano.⁽⁴⁾

Desde 2019, após a mais significativa mudança no manejo da asma em três décadas,^(5,6) a GINA recomendou que não se usassem *short-acting* β_2 agonists (SABAs,

β_2 -agonistas de curta duração) sem o uso concomitante de corticosteroides inalatórios (CI) em pacientes com asma com idade ≥ 12 anos.⁽⁷⁾ Em vez disso, com base em evidências clínicas provenientes de ensaios clínicos controlados randomizados^(8,9) e estudos do mundo real,^(10,11) a GINA agora recomenda uma combinação de doses baixas de CI e o *long-acting* β_2 agonist (LABA, β_2 -agonista de longa duração) formoterol conforme necessário para o alívio dos sintomas em adultos e adolescentes com asma leve e para aqueles com asma moderada a grave em terapia de manutenção com CI + formoterol.⁽⁷⁾ Além disso, em 2020, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) também recomendou, por questões de segurança, que não se usasse a monoterapia com SABA para o tratamento da asma.⁽¹²⁾ Essa decisão baseou-se no acúmulo de evidências de que a monoterapia com SABA aumenta o risco de doença não controlada e de exacerbações graves da asma; o acréscimo de CI reduz esse risco.^(8,13)

Não há no momento dados suficientes a respeito dos padrões e tendências de prescrições de medicamentos

Endereço para correspondência:

Luciene Angelini. Rodovia Raposo Tavares, km 26,9, CEP 06707-000, Cotia, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3737-1200. E-mail: luciene.angelini@astrazeneca.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA (CNPJ n. 60.318.797/0001-00).

para asma. Em particular, não há dados suficientes a respeito da prevalência do uso excessivo de SABAs (cuja definição é o uso de ≥ 3 frascos/ano) no manejo da asma na América Latina. Assim, o programa *SABA use IN Asthma* (SABINA) foi elaborado para determinar a magnitude do uso de SABAs globalmente e seu impacto nos desfechos clínicos da asma por meio de uma análise de dados do mundo real de estudos observacionais grandes e harmonizados. Como parte do programa, o SABINA III, um estudo transversal observacional multicêntrico, foi realizado com 8.351 pacientes de 24 países em cinco continentes para descrever os padrões de prescrição de terapias orais para asma, com foco particular nas prescrições de SABAs, bem como para avaliar a compra de SABAs sem receita médica.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ O presente estudo relata resultados de uma subanálise de pacientes que participaram do estudo SABINA III no Brasil⁽¹⁴⁾ e que foram tratados por diferentes especialistas, com o objetivo de destacar as práticas atuais de manejo da asma no Brasil.

MÉTODOS

Já foi publicada uma descrição completa dos métodos do estudo SABINA III.⁽¹⁴⁾ Resumidamente, o SABINA Brasil foi um estudo transversal observacional realizado em cinco locais em diferentes regiões do país (Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste) em serviços públicos e privados. Todos os pacientes foram avaliados por especialistas. O recrutamento ocorreu de março de 2019 a janeiro de 2020. Relatamos aqui dados agregados específicos por país. Os desfechos primários foram registrar as prescrições de SABAs nos 12 meses anteriores à visita do estudo e obter dados a respeito da compra de SABAs sem receita médica na farmácia. Dados pré-especificados a respeito do histórico de exacerbações da asma e comorbidades, bem como informações a respeito dos medicamentos prescritos para o tratamento da asma foram extraídos, por profissionais de saúde, de prontuários médicos existentes e então cotejados e incluídos em um formulário eletrônico de relato de caso (e-FRC) durante uma única visita a cada local do estudo. Além disso, durante a visita, o controle dos sintomas da asma foi avaliado e dados a respeito da compra de SABAs sem receita médica foram obtidos diretamente dos pacientes (com base no que se lembravam) e incluídos no e-FRC pelo investigador.

Em cada local, estavam aptos para a inclusão no estudo os pacientes com idade ≥ 12 anos que preenchessem os seguintes critérios: (i) diagnóstico médico de asma documentado em prontuário médico; (ii) ≥ 3 consultas anteriores com o mesmo profissional de saúde ou no mesmo consultório; (iii) prontuário médico com dados referentes a ≥ 12 meses antes da visita do estudo. Foram excluídos os pacientes com outras doenças respiratórias crônicas, tais como DPOC, ou com doença respiratória aguda.

As prescrições de SABAs nos 12 meses anteriores à visita do estudo foram categorizadas em 0, 1-2, 3-5, 6-9, 10-12 e ≥ 13 frascos; a definição de prescrição

excessiva foi a prescrição de ≥ 3 frascos de SABA/ano.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ As prescrições de CI nos 12 meses anteriores foram categorizadas de acordo com a dose média diária prescrita (baixa, média ou alta).⁽¹⁹⁾ Outras variáveis foram características sociodemográficas, classificação da gravidade da asma pelo investigador (com base na avaliação clínica e orientada pelas etapas de tratamento da GINA 2017: etapas 1-2, asma leve; etapas 3-5, asma moderada a grave),⁽¹⁹⁾ duração da asma e tratamentos prescritos para a asma, incluindo monoterapia com SABA; SABA além da terapia de manutenção; CI; doses fixas combinadas de CI + LABAs; *burst* de corticosteroide oral (CO), cuja definição foi um ciclo curto de tratamento com corticosteroide intravenoso ou CO durante 3-10 dias, ou uma dose única de corticosteroide intramuscular para tratar uma exacerbação; e tratamento prolongado com CO (cuja definição foi qualquer tratamento com CO durante > 10 dias) e antibióticos. Também foram registrados dados a respeito da compra de SABAs sem receita médica na farmácia.

Foram avaliados os seguintes desfechos de saúde relacionados à asma: controle dos sintomas da asma no momento da visita do estudo (em conformidade com a definição da GINA 2017)⁽¹⁹⁾ e número de exacerbações graves da asma 12 meses antes da visita; a definição de exacerbação grave da asma foi uma piora dos sintomas da asma que tenha resultado em hospitalização, visita ao pronto-socorro ou necessidade de *burst* de CO, em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.⁽²⁰⁾

Este estudo foi realizado em conformidade com o protocolo do estudo, a Declaração de Helsinque e a aprovação do comitê institucional de ética em pesquisa (CAAE n. 15624819.0.1001.5599). Todos os pacientes ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise estatística descritiva foi usada para caracterizar os pacientes com base em seus dados demográficos basais e características clínicas. As variáveis contínuas foram resumidas em número de valores não faltantes, média \pm desvio padrão e mediana [intervalo interquartil]. As variáveis categóricas foram resumidas em contagens de frequência e porcentagens.

RESULTADOS

Foram recrutados 220 pacientes, e 219 foram incluídos no estudo. Um paciente foi excluído em virtude da duração da asma (< 12 meses). Dos cinco locais participantes, 55,0% dos pacientes foram recrutados em São Paulo ou Sorocaba (SP), 25% foram recrutados em Volta Redonda (RJ), 14,5% foram recrutados em Salvador (BA) e 5,5% foram recrutados em Goiânia (GO). Todos os pacientes participantes estavam sob cuidados especializados: 63,3% estavam sendo tratados por pneumologistas e 36,7% por alergistas.

A média de idade dos pacientes foi de $49,0 \pm 17,1$ anos; a maioria era do sexo feminino (70,6%) e nunca havia fumado (82,5%). Um total de 69,3%

dos pacientes apresentavam IMC ≥ 25 kg/m²: 33,5% apresentavam sobrepeso e 35,8% estavam obesos. Um total de 68,3% dos pacientes fizeram o ensino médio ou faculdade/pós-graduação. Pouco mais da metade dos pacientes (51,8%) relataram reembolso integral de cuidados de saúde para medicamentos e consultas (Tabela 1).

No total, 95,0% dos pacientes foram classificados em pacientes com asma moderada a grave (etapas 3-5 do tratamento da asma conforme a GINA) e 5,0% foram classificados em pacientes com asma leve (etapas 1-2). Neste estudo, 41,7% dos pacientes estavam na etapa 4 do tratamento da asma conforme a GINA e 37,2% estavam na etapa 5. A média de duração da asma foi de $23,2 \pm 18,7$ anos. Os pacientes relataram uma média de $1,1 \pm 1,9$ exacerbações graves no ano anterior ao estudo; 49,1% apresentaram uma ou mais exacerbações graves. Observou-se que 13,5% dos pacientes com asma moderada a grave apresentaram ≥ 3 exacerbações graves nos 12 meses anteriores. Os sintomas da asma foram considerados bem controlados em 43,1%, parcialmente controlados em 34,9% e não controlados em 22,0%. Um total de 39,0% dos

pacientes apresentavam 1-2 comorbidades; 45,9% relataram ≥ 3 comorbidades (Tabela 2).

Um total de 80,3% dos pacientes receberam prescrição de SABA além da terapia de manutenção para alívio dos sintomas, com média de $11,2 \pm 12,2$ frascos de SABA. Desses pacientes, 71,4% receberam prescrição de ≥ 3 frascos de SABA e 42,3% receberam prescrição de ≥ 10 frascos de SABA nos 12 meses anteriores (Figura 1A). Não houve registro de prescrição de monoterapia com SABA.

Um total de 14,2% dos pacientes relataram que compraram SABAs sem receita médica na farmácia. Destes, 48,4% compraram ≥ 3 frascos de SABA nos 12 meses anteriores (Figura 1B).

Um total de 34,4% dos pacientes receberam prescrição de monoterapia com CI, com média de $10,5 \pm 8,4$ frascos prescritos nos 12 meses anteriores. A maioria dos pacientes recebeu prescrição de doses altas ou médias de CI (49,3% e 42,7%, respectivamente); apenas 8,0% receberam prescrição de doses baixas (Tabela 3).

Uma dose fixa combinada de CI + LABA foi prescrita para quase todos os pacientes (95,0%). A maioria

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes participantes do estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil, de acordo com a gravidade da asma.

Característica		Gravidade da asma classificada pelo investigador		
		Asma leve (n = 11)	Asma moderada a grave (n = 207)	Todos os pacientes (N = 218)
Idade, anos	Média \pm dp	33,9 \pm 15,1	49,8 \pm 16,8	49,0 \pm 17,1
	Mediana [IIQ]	35,0 [15,0-59,0]	51,0 [12,0-91,0]	51,0 [12,0-91,0]
Faixa etária, anos, n (%)	12-17	1 (9,1)	4 (1,9)	5 (2,3)
	≥ 18 -54	8 (72,7)	112 (54,1)	120 (55,0)
	≥ 55	2 (18,2)	91 (44,0)	93 (42,7)
Sexo, n (%)	Feminino	4 (36,4)	150 (72,5)	154 (70,6)
	Masculino	7 (63,6)	57 (27,5)	64 (29,4)
IMC, kg/m ²	Média \pm dp	32,7 \pm 8,4	28,5 \pm 5,7	28,7 \pm 5,9
	Mediana [IIQ]	32,9 [20,6-45,7]	27,9 [18,1-47,9]	28,1 [18,1-47,9]
Grupos de IMC, kg/m ² , n (%)	< 18,5	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
	$\geq 18,5$ -24,9	2 (18,2)	64 (30,9)	73 (30,3)
	≥ 25 -29,9	3 (27,3)	70 (33,8)	348 (33,5)
	≥ 30	6 (54,5)	72 (34,8)	78 (35,8)
Escolaridade, n (%)	Ensino fundamental 1	1 (9,1)	39 (18,8)	40 (18,3)
	Ensino fundamental 2	1 (9,1)	26 (12,6)	27 (12,4)
	Ensino médio	5 (45,5)	77 (37,2)	82 (37,6)
	Ensino superior/ Pós-graduação	4 (36,4)	63 (30,4)	67 (30,7)
	Desconhecida	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (0,9)
Plano de saúde/financiamento de medicamentos, n (%)	Não reembolsado	4 (36,4)	38 (18,4)	42 (19,3)
	Parcialmente reembolsado	4 (36,4)	32 (15,5)	36 (16,5)
	Totalmente reembolsado	1 (9,1)	112 (54,1)	113 (51,8)
	Unknown	2 (18,2)	25 (12,1)	27 (12,4)
Tabagismo, n (%)	Fumante	1 (9,1)	4 (1,9)	5 (2,3)
	Ex-fumante	2 (18,2)	31 (15)	33 (15,2)
	Nunca fumou	8 (72,7)	171 (83)	179 (82,5)

Tabela 2. Características da asma nos pacientes participantes do estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil, de acordo com a gravidade da asma.

Característica		Gravidade da asma classificada pelo investigador		
		Asma leve (n = 11)	Asma moderada a grave (n = 207)	Todos os pacientes (N = 218)
Duração da asma, anos	Média \pm dp	18,3 \pm 13,8	23,4 \pm 19,0	23,2 \pm 18,7
	Mediana [IIQ]	15,0 [6,0-58,0]	17,0 [1,0-85,0]	17,0 [1,0-85,0]
Número de exacerbações graves da asma nos últimos 12 meses	Média \pm dp	1,2 \pm 2,0	1,1 \pm 1,8	1,1 \pm 1,9
Número de exacerbações graves da asma nos últimos 12 meses por grupo, n (%)	0 exacerbações	8 (72,7)	103 (49,8)	111 (50,9)
	1 exacerbação	0 (0,0)	45 (21,7)	45 (20,6)
	2 exacerbações	0 (0,0)	31 (15,0)	31 (14,2)
	3 exacerbações	0 (0,0)	16 (7,7)	16 (7,3)
Classificação da GINA, n (%)	Etapa 1	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (0,5)
	Etapa 2	10 (90,9)	0 (0,0)	10 (4,6)
	Etapa 3	0 (0)	35 (16,9)	35 (16,1)
	Etapa 4	0 (0)	91 (44,0)	91 (41,7)
	Etapa 5	0 (0)	81 (39,1)	81 (37,2)
Nível de controle dos sintomas da asma, n (%)	Bem controlados	4 (36,4)	90 (43,5)	94 (43,1)
	Parcialmente controlado	5 (45,5)	71 (34,3)	76 (34,9)
	Não controlado	2 (18,2)	46 (22,2)	48 (22)
Número de comorbidades, n (%)	0	0 (0,0)	33 (15,9)	33 (15,1)
	1-2	5 (45,5)	80 (38,6)	85 (39,0)
	3-4	4 (36,4)	58 (28,0)	62 (28,4)
	\geq 5	2 (18,1)	36 (17,5)	38 (17,5)

(45,9%) recebeu prescrição de doses médias de CI; 33,8% receberam prescrição de doses altas e 20,3%, de doses baixas (Figura 1C; Tabela 3).

No ano anterior à visita do estudo, pelo menos um ciclo de tratamento com *burst* de CO foi prescrito para 45,0% dos pacientes. No total, 24,2% dos pacientes, a maioria dos quais tinha asma moderada a grave, receberam prescrição de antibióticos para a asma.

DISCUSSÃO

O SABINA Brasil foi o primeiro estudo a analisar as práticas de prescrição de SABAs e a compra de SABAs sem receita médica em uma amostra composta por pacientes com asma em diferentes regiões do Brasil; portanto, este estudo fornece informações valiosas a respeito dos hábitos de prescrição de medicamentos para asma na atenção especializada no Brasil. No geral, os achados mostram uma demanda não atendida de mais educação, treinamento para o manejo da asma e outras opções de tratamento, tais como terapia adicional com imunobiológicos, com destaque para o fato de que a prescrição excessiva de SABAs é uma área de notável preocupação no Brasil. Esse tópico foi abordado em uma declaração de posicionamento a respeito do uso de SABAs no manejo da asma na América Latina, onde a dependência excessiva de SABAs é uma grande preocupação de saúde pública que precisa ser abordada em todos os níveis de atenção à saúde.⁽²¹⁾

Diferentemente do que foi observado em muitos dos países participantes do SABINA III, todos os pacientes

no Brasil (100%) foram acompanhados por especialistas em centros de referência em asma; isso explica o achado de que a maioria (95,0%) dos pacientes foi classificada em pacientes com asma moderada a grave e recebeu prescrição de doses fixas combinadas de CI + LABAs; nenhum dos pacientes recebeu prescrição de monoterapia com SABA. Em 2020, as etapas 4 e 5 do tratamento recomendado pela SBPT incluíam a prescrição de SABAs como terapia de resgate. Como os pacientes foram atendidos por especialistas, não houve nenhum registro de prescrição de monoterapia com SABA, em conformidade com as diretrizes. Não obstante, é importante enfatizar que, embora estivessem sob cuidados especializados, quase um quarto dos pacientes (22,0%) relataram asma não controlada nos 12 meses anteriores à visita do estudo. Além disso, em pacientes que receberam prescrição de SABA além da terapia de manutenção, 71,4% e 42,3% receberam prescrição de \geq 3 e \geq 10 frascos, respectivamente, nos 12 meses anteriores. Fatores que podem ter contribuído para essas altas taxas de prescrição de SABAs incluem o fornecimento gratuito de certos medicamentos para o tratamento da asma, inclusive salbutamol, no Sistema Único de Saúde⁽²²⁾ e o alto custo dos inaladores com CI + LABAs.⁽²³⁾ Crucialmente, os pacientes também obtiveram SABAs de fontes não regulamentadas: 14,2% compararam SABAs sem receita médica. Destes, 48,4% compraram \geq 3 frascos. Esse achado reforça a dependência excessiva de terapia com SABAs para alívio dos sintomas e é preocupante porque a compra de SABAs aumenta

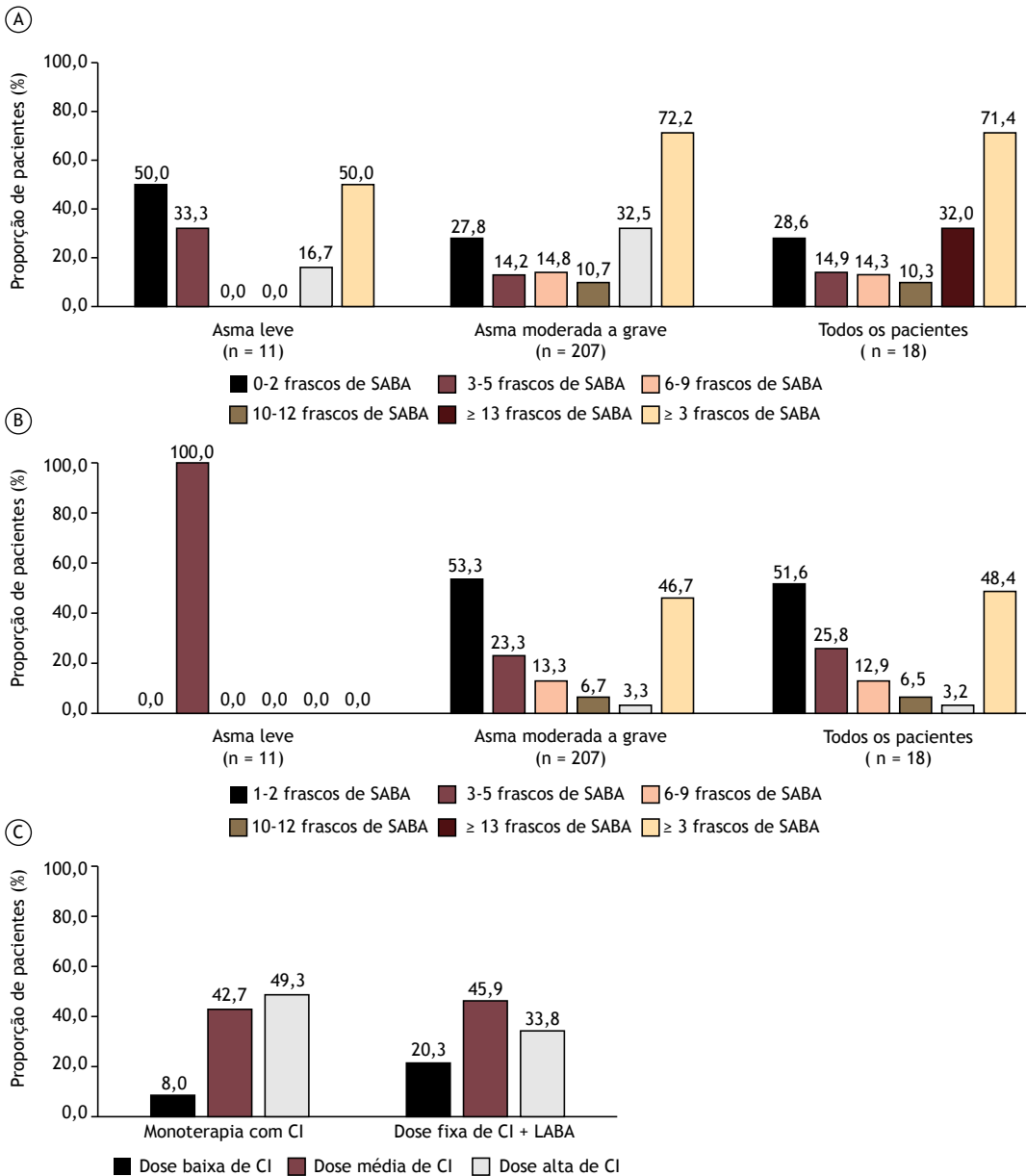


Figura 1. Em A, prescrição de *short-acting* β_2 agonists (SABAs, β_2 -agonistas de curta duração), de acordo com a gravidade da asma; em B, compra de SABAs sem receita médica, de acordo com a gravidade da asma; em C, prescrição de corticosteroides inalatórios (CI), de acordo com a dose, nos 12 meses anteriores à visita do estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil. LABA: *long-acting* β_2 agonist (β_2 -agonista de longa duração).

ainda mais o potencial de uso excessivo.⁽²⁴⁾ Como a compra de SABAs sem receita médica tem sido associada a uma diminuição das consultas médicas, a um aumento das visitas ao pronto-socorro e ao baixo uso de medicamentos prescritos, contribuindo assim para o tratamento subótimo da asma,⁽²⁵⁻²⁷⁾ é essencial melhorar a acessibilidade aos cuidados de saúde, tornar os medicamentos mais baratos e regular melhor a compra de SABAs sem receita médica.

A prevalência de asma não controlada foi menor no SABINA Brasil do que em estudos anteriores realizados no Brasil⁽³⁾ e na América Latina,⁽²⁸⁻³⁰⁾ o que indica melhores desfechos da asma com cuidados

especializados. Não obstante, a elevada taxa de exacerbações graves da asma e a baixa proporção de pacientes com asma bem controlada ilustram claramente uma oportunidade significativa para melhorar ainda mais o manejo da asma. Além disso, as altas taxas de prescrição excessiva de SABAs, juntamente com o fato de que menos de 50% dos pacientes participantes do SABINA Brasil relataram asma bem controlada, reforçam ainda mais a necessidade de estratégias para superar os obstáculos que atualmente limitam o alcance do controle da asma em todo o país para diminuir a morbidade e mortalidade da doença. Isso é particularmente importante porque o aumento da exposição a SABAs

Tabela 3. Prescrição de outros medicamentos nos 12 meses anteriores ao estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil.

	Gravidade da asma classificada pelo investigador		
	Asma leve (n = 11)	Asma moderada a grave (n = 207)	Todos os pacientes (N = 218)
Prescrição de CI, n (%)			
Não	7 (63,6)	136 (65,7)	143 (65,6)
Sim	4 (36,4)	71 (34,3)	75 (34,4)
<i>Frascos ou inaladores de CI prescritos nos últimos 12 meses</i>			
Média \pm dp	10,0 \pm 10,5	10,5 \pm 8,4	10,5 \pm 8,4
Mediana [IIQ]	7,5 [1,0-24,0]	10,0 [1,0-48,0]	10,0 [1,0-48,0]
<i>Dose diária total de CI, n (%)</i>			
Dose baixa	1 (25,0)	5 (7,0)	6 (8,0)
Dose média	2 (50,0)	30 (42,3)	32 (42,7)
Dose alta	1 (25,0)	36 (50,7)	37 (49,3)
Prescrição de doses fixas combinadas de CI + LABAs, n (%)			
Não	6 (54,5)	5 (2,4)	11 (5,0)
Sim	5 (45,5)	202 (97,6)	207 (95,0)
<i>Dose diária total de CI, n (%)</i>			
Dose baixa	5 (100,0)	37 (18,3)	42 (20,3)
Dose média	0 (0,0)	95 (47,0)	95 (45,9)
Dose alta	0 (0,0)	70 (34,7)	70 (33,8)
Prescrição de tratamento de curta duração com doses elevadas de CO (<i>bursts</i> de CO), n (%)			
Não	7 (63,6)	113 (54,6)	120 (55,0)
Sim	4 (36,4)	94 (45,4)	98 (45,0)
<i>Dose diária total, mg/dia</i>			
Média \pm dp	40,0 \pm 0,0	47,2 \pm 68,3	46,9 \pm 66,9
Mediana [IIQ]	40,0 [40,0-40,0]	40,0 [5,0-500,0]	40,0 [5,0-500,0]
<i>Numero de dias por prescrição</i>			
Média \pm dp	5,0 \pm 0,0	5,5 \pm 2,0	5,5 \pm 2,0
Mediana [IIQ]	5,0 [5,0-5,0]	5,0 [1,0-15,0]	5,0 [1,0-15,0]
Prescrição de antibióticos para a asma, n (%)			
Não	10 (90,9)	153 (73,9)	163 (75,8)
Sim	1 (9,1)	51 (24,6)	52 (24,2)

CI: corticosteroides inalatórios; LABA: *long-acting* β_2 agonist (β_2 -agonista de longa duração); e CO: corticosteroides orais.

umenta o risco de exacerbações graves.^(14,16-18) De fato, o estudo SABINA I, realizado no Reino Unido, mostrou que o uso de ≥ 3 frascos de SABA por ano aumentou significativamente o risco de exacerbações e a utilização de cuidados de saúde (atenção primária e consultas ambulatoriais hospitalares).⁽¹⁷⁾ Além disso, achados da Suécia (SABINA II) mostraram que o aumento do número de reservatórios coletados aumentou o risco de exacerbações; também se observou uma relação entre uso aumentado de SABAs e risco aumentado de mortalidade.⁽¹⁸⁾ Ainda, dados agregados provenientes de todos os 24 países participantes do SABINA III, bem como a coorte latino-americana do SABINA III, que incluiu 1.096 pacientes da Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica e México, indicaram que, em comparação com 1-2 prescrições de SABAs por ano, ≥ 3 prescrições de SABAs por ano apresentaram relação com chances cada vez menores de asma controlada ou parcialmente controlada e taxas cada vez mais altas de exacerbações graves em diferentes gravidades da asma e contextos de atenção primária e especializada.^(14,16)

Durante mais de 50 anos, a terapia com SABA conforme a necessidade foi a abordagem terapêutica preferida para o alívio dos sintomas. Embora as diretrizes agora endossem a terapia de alívio com CI, os resultados de vários estudos clínicos e estudos de evidências do mundo real documentaram a magnitude da monoterapia com SABA.^(14,16,31-35) Portanto, o acesso à terapia combinada deve ser priorizado, particularmente porque o uso de CI + formoterol como terapia de manutenção e alívio reduz as taxas de exacerbação, aliviando assim a carga sobre os serviços de saúde.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Essas abordagens devem ser seguidas de iniciativas educacionais dirigidas aos pacientes e às partes interessadas relevantes, incluindo médicos e farmacêuticos, para aumentar a conscientização e compreensão a respeito das recomendações mais recentes de tratamento. A elaboração de programas nacionais de asma com base em diretrizes atuais baseadas em evidências, que possam ser adaptadas a contextos e práticas clínicas, juntamente com a criação de recursos locais, desempenharão um papel essencial nesse esforço. Além dessas medidas, mudanças nas

diretrizes de tratamento baseado em evidências como as propostas pela GINA⁽⁶⁾ e pela SBPT,⁽¹²⁾ que agora recomendam CI + formoterol conforme necessário como terapia de alívio de escolha para adultos e adolescentes em todas as etapas do tratamento, representam um passo significativo no combate ao uso excessivo de SABAs e na redução do risco de exacerbações graves em todas as gravidades da asma.

Os achados deste estudo precisam ser considerados no contexto de uma série de limitações. Primeiro, embora os pacientes tenham sido recrutados em diferentes regiões do Brasil, só foi possível obter uma amostra relativamente pequena. Segundo, não foram coletados dados a respeito do número de cigarros consumidos por fumantes e ex-fumantes (em anos-maço). Terceiro, todos os pacientes foram recrutados na atenção especializada; portanto, a população do estudo pode não ser representativa da população de pacientes com asma no Brasil ou propiciar uma avaliação precisa de como os pacientes com asma estão sendo manejados no país. Quarto, o recrutamento ocorreu antes da aprovação dos imunobiológicos no sistema público de saúde, e os pacientes estavam sob os cuidados de um especialista, em conformidade com as recomendações brasileiras. Quinto, é possível que nem todas as prescrições de SABAs tenham se traduzido em uso real; portanto, é perfeitamente possível que o uso de SABAs tenha na verdade sido menor. Sexto, a prescrição excessiva de SABAs, especialmente no pronto-socorro, e o círculo vicioso de compra de SABAs sem receita médica na farmácia, resultando em automedicação e tratamento aleatório, podem ter aumentado o potencial de avaliações incorretas dos pacientes. Sétimo, o fato de nenhum paciente ter sido atendido por médicos da atenção primária foi um desvio do desenho original especificado no protocolo e pode ter resultado em melhores práticas de prescrição e melhores desfechos dos pacientes em comparação com os registrados em estudos SABINA dos quais participaram médicos da atenção primária. Além disso, isso impossibilitou a comparação dos resultados dos cuidados primários e especializados. Por outro lado, a exclusão de pacientes da atenção primária neste estudo reforça a necessidade de mais educação e treinamento de clínicos gerais para garantir que sejam capazes de diagnosticar e manejar pacientes com asma complexa, sem a necessidade de centros de referência. Finalmente, não foram investigados os fatores que potencialmente contribuem para o uso excessivo de SABAs, uma área que requer mais estudos e avaliações. Apesar dessas limitações, este estudo fornece dados do mundo real sobre os padrões de prescrição de SABAs e a compra de SABAs sem receita médica no Brasil; o estudo mostra que a asma continua a ser um grande fardo social e econômico em todo o país e reforça a necessidade de aderir às diretrizes mais recentes de tratamento para melhorar os desfechos do tratamento de pacientes com asma no Brasil.

Em suma, os resultados do SABINA Brasil mostram prescrição excessiva de SABAs (≥ 3 frascos/ano) em quase três quartos dos pacientes (71%), sendo que

42% receberam prescrições para ≥ 10 frascos de SABA. Além disso, a prescrição excessiva de SABAs apresentou relação com asma não controlada e risco aumentado de exacerbações graves da doença, colocando os pacientes em maior risco de eventos adversos e até mesmo de mortalidade. A prescrição excessiva de SABAs e a compra de SABAs sem receita médica foram comuns nesta análise e possivelmente levaram à necessidade de uso de CO. A comunidade de profissionais de saúde deve colaborar para implantar recomendações baseadas em evidências e promover a educação em saúde para melhorar o manejo da asma.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Os dados subjacentes aos achados descritos neste manuscrito podem ser obtidos conforme a política de compartilhamento de dados da AstraZeneca, descrita em <https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Submission/Disclosure>. Os dados referentes a estudos listados diretamente no Vivli podem ser solicitados através do Vivli em www.vivli.org. Os dados referentes a estudos não listados no Vivli podem ser solicitados através do Vivli em <https://vivli.org/members/enquiries-about-studies-not-listed-on-the-vivli-platform/>. A página dos membros do Vivli da AstraZeneca também está disponível, com mais detalhes: <https://vivli.org/ourmember/astrazeneca/>.

AGRADECIMENTOS

O apoio editorial foi fornecido pela *Cactus Life Sciences* (parte da *Cactus Communications*, Mumbai, Índia) conforme as diretrizes de Boas Práticas de Publicação (GPP3, disponíveis em <http://www.ismpp.org/gpp3>) e foi financiado pela AstraZeneca. A AstraZeneca financiou todos os estudos SABINA, esteve envolvida no desenho do estudo, elaborou o protocolo do estudo, conduziu os estudos e realizou as análises. A AstraZeneca também teve a oportunidade de revisar o manuscrito antes do envio para apreciação.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MJHIB projetou o estudo. Todos os autores contribuíram para a análise e interpretação dos dados e para a redação e revisão do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

MAA participou de ensaios clínicos da AbbVie, AstraZeneca, EMS, Eurofarma, GlaxoSmithKline, Humanigen, Janssen, Novartis, Sanofi e Veru, e recebeu da Abbott, Aché, AstraZeneca, Chiesi, Eurofarma, IPI ASAC e Sanofi honorários por participação em congressos e por atividades de consultoria. ASM faz palestras e elabora ensaios clínicos para a AstraZeneca e Sanofi; tem um projeto financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e é Professor Associado 4 do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, em Salvador (BA). MGG elabora ensaios clínicos para a AstraZeneca.

AAC é Professor de Medicina da Universidade Federal da Bahia e diretor executivo da Fundação ProAR, em Salvador (BA). Recebeu honorários por palestras e/ou conselhos consultivos da Abdi Ibrahim, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Crossject, Eurofarma, Glenmark, GlaxoSmithKline, Mylan, Novartis e Sanofi. LA

é funcionária da AstraZeneca. MJHIB era funcionário da AstraZeneca na época em que o estudo foi realizado. GAZ elabora ensaios clínicos para a AstraZeneca e é Professor Assistente de Medicina no Centro Universitário de Volta Redonda. MFR foi o autor principal de estudos clínicos da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim e Eurofarma.

REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma - 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
- Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17 Suppl 1:106-115. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050009>
- Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma*. 2019;56(3):244-251. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1445267>
- Brasil. Ministério da Saúde. Plataforma integrada de vigilância em saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2023 [cited 2023 Sep 26]. Painel de Monitoramento da Mortalidade CID-10. Available from: <http://plataforma.saude.gov.br/mortalidade/cid10/>
- Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1901046. <https://doi.org/10.1183/13993003.01046-2019>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2019 [cited 2023 Jan 25]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2022 [cited 2023 Jan 25]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715274>
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-1887. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715275>
- Cheng SL, Ho ML, Lai YF, Wang LC, Hsu JY, Liu SF, et al. Budesonide/Formoterol Anti-Inflammatory Reliever and Maintenance or Fluticasone Propionate/Salmeterol Plus As-Needed, Short-Acting β_2 Agonist: Real-World Effectiveness in pAtients without Optimally Controlled asThma (REACT) Study [published correction appears in *Drug Des Devel Ther*. 2021 Feb 12;15:515-516]. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:5441-5450. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S266177>
- Zhong N, Lin J, Mehta P, Ngamjanyaoporn P, Wu TC, Yunus F. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma patients across Asia: SMARTASIA study. *BMC Pulm Med*. 2013;13:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-22>
- Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>
- Haahela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med*. 1991;325(6):388-392. <https://doi.org/10.1056/nejm199108083250603>
- Short-acting β_2 -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2101402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01402-2021>
- Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, Beekman MJHI, Arnetorp S, van der Valk RJP. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting β_2 -agonist use in asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1901858. <https://doi.org/10.1183/13993003.01858-2019>
- Montero-Arias F, Garcia JCH, Gallego MP, Antila MA, Schonfeldt P, Mattarucco WJ, et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the Latin American cohort of the SABINA III study. *J Asthma*. 2023;60(3):574-587. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2082305>
- Bloom CI, Cabrera C, Arnetorp S, Coulton K, Nan C, van der Valk RJP, et al. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting β_2 -Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. *Adv Ther*. 2020;37(10):4190-4208. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01444-5>
- Nwaru BI, 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. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901872. <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA [cited 2023 Jan 25]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060st>
- Nannini LJ, Lunning S, Rojas RA, Antunez JM, Miguel Reyes JL, Cano Salas C, et al. Position statement: asthma in Latin America. IS short-acting beta-2 agonist helping or compromising asthma management?. *J Asthma*. 2021;58(8):991-994. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1777563>
- Comaru T, Pitrez PM, Friedrich FO, Silveira VD, Pinto LA. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil (Free asthma drugs reduces hospitalizations in Brazil). *Respir Med*. 2016;121:21-25. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.008>
- The Global Asthma Network (GAN) [homepage on the Internet]. c2023; [cited 2023 Jan 25]. The Global Asthma Report 2018. Available from: <http://globalasthmareport.org/2018/index.html>
- Blakeston S, Harper G, Zabala Mancebo J. Identifying the drivers of patients' reliance on short-acting β_2 -agonists in asthma. *J Asthma*. 2021;58(8):1094-1101. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1761382>
- Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. 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*. 2017;7(9):e016688. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016688>
- Gibson P, Henry D, Francis L, Cruickshank D, Dupen F, Higginbotham N, et al. Association between availability of non-prescription beta 2 agonist inhalers and undertreatment of asthma. *BMJ*. 1993;306(6891):1514-1518. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6891.1514>
- Henry DA, Sutherland D, Francis L. The use of non-prescription salbutamol inhalers by asthmatic patients in the Hunter Valley, New South Wales. *Newcastle Retail Pharmacy Research Group. Med J Aust*. 1989;150(8):445-449. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1989.tb136566.x>
- Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, Tassinari CP, Gonzalez-Diaz SN, Sansores RH, et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):19. <https://doi.org/10.1183/13993003.01402-2021>

- org/10.1186/1939-4551-6-19
29. Alith MB, Gazzotti MR, Nascimento OA, Jardim JR. Impact of asthma control on different age groups in five Latin American countries. *World Allergy Organ J.* 2020;13(4):100113. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100113>
 30. Neffen H, Moraes F, Viana K, Di Boscio V, Levy G, Vieira C, et al. Asthma severity in four countries of Latin America. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0871-1>
 31. Alzaabi A, Al Busaidi N, Pradhan R, Shandy F, Ibrahim N, Ashtar M, et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists and asthma management in the Gulf region: a multicountry observational study. *Asthma Res Pract.* 2022;8(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40733-022-00085-5>
 32. Khattab A, Madkour A, Ambaram A, Smith C, Muhwa CJ, Mecha JO, et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the African cohort of the SABINA III study. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(11):1983-1995. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2100649>
 33. Al Zaabi A, Busaidi N, Al Mutairy S, Yorgancıoğlu A, Aksu K, Al-Jahdali H, et al. Overprescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma symptom control: results from five Middle Eastern countries included in the SABINA International (III) study. *Expert Rev Respir Med.* 2022;16(7):833-847. <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2099841>
 34. FitzGerald JM, Tavakoli H, Lynd LD, Al Efraij K, Sadatsafavi M. The impact of inappropriate use of short acting beta agonists in asthma. *Respir Med.* 2017;131:135-140. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.014>
 35. Azzi EA, Kritikos V, Peters MJ, Price DB, Srouf P, Cvetkovski B, et al. Understanding reliever overuse in patients purchasing over-the-counter short-acting beta₂ agonists: an Australian community pharmacy-based survey. *BMJ Open.* 2019;9(8):e028995. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-028995>
 36. Ställberg B, Ekström T, Neij F, Olsson P, Skoogh BE, Wennergren G, et al. A real-life cost-effectiveness evaluation of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma. *Respir Med.* 2008;102(10):1360-1370. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.06.017>
 37. Jenkins CR, Bateman ED, Sears MR, O'Byrne PM. What have we learnt about asthma control from trials of budesonide/formoterol as maintenance and reliever? [published correction appears in *Respirology.* 2020 Oct;25(10):1103-1104]. *Respirology.* 2020;25(8):804-815. <https://doi.org/10.1111/resp.13804>
 38. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):725-736. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x>