



Prevalência do fenótipo eosinofílico em pacientes com asma grave no Brasil: o estudo BRAEOS

Rodrigo Athanasio¹, Rafael Stelmach¹, Martti Antila²,
Adelmir Souza-Machado³, L. Karla Arruda⁴, Alcindo Cerci Neto⁵,
Faradiba Sarquis Serpa⁶, Daniela Cavalet Blanco⁷, Marina Lima⁸,
Pedro Bianchi Júnior⁹, Márcio Penha¹⁰, Marcelo Fouad Rabahi¹¹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Consultoria Médica e Pesquisa Clínica – CMPC – Sorocaba (SP) Brasil.
3. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
4. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
5. Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
6. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória (ES) Brasil.
7. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
8. Hospital Dia do Pulmão, Blumenau (SC) Brasil.
9. Divisão de Imunologia Clínica e Alergia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
10. AstraZeneca Brasil, Cotia (SP) Brasil.
11. Departamento de Clínica Médica–Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 14 junho 2021.
Aprovado: 3 abril 2022.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), na Consultoria Médica e Pesquisa Clínica, Sorocaba (SP), no Instituto de Ciências Médicas da Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA), na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto (SP), na Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR), na Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), no Hospital Dia do Pulmão, Blumenau (SC), na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) e na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência dos fenótipos eosinofílico e alérgico da asma grave no Brasil e investigar as características clínicas dos pacientes com asma grave no país. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes adultos com diagnóstico de asma grave atendidos em centros especializados no Brasil. O estudo foi realizado em 2019. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 385 pacientes. Destes, 154 apresentavam contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ e 231 apresentavam contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm³. A mediana da idade foi de 54,0 anos, e a maioria dos pacientes era do sexo feminino, com IMC de 29,0 kg/m² e história de alergia (81,6%). A prevalência de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ foi de 40,0% (IC95%: 35,1-44,9), e a daqueles com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ e história de alergia foi de 31,9% (IC95%: 27,3-36,6). A idade e o IMC apresentaram associações positivas com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ (OR = 0,97, p < 0,0001 e OR = 0,96, p = 0,0233, respectivamente), ao passo que o tempo decorrido desde o início dos sintomas de asma apresentou associação aumentada com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ (OR = 1,02, p = 0,0011). **Conclusões:** Este estudo possibilitou a caracterização da população de pacientes com asma grave no Brasil, mostrando a prevalência do fenótipo eosinofílico (em 40% da amostra). Nossos resultados revelam a relevância do fenótipo eosinofílico da asma grave em nível nacional, contribuindo para aumentar a eficácia no manejo da doença e na implantação de estratégias de saúde pública.

Descritores: Asma; Epidemiologia; Eosinófilos; Fenótipo; Alergia e imunologia.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea complexa que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo.⁽¹⁾ No Brasil, estima-se que a prevalência de asma em adultos seja de 4,4%, sendo que a asma grave corresponde a 3,7% de todos os casos.⁽²⁻⁴⁾

A asma grave onera o sistema de saúde, com várias necessidades não atendidas. De acordo com a GINA, a asma grave é aquela que permanece não controlada mesmo com a adesão à terapia otimizada máxima e o tratamento dos fatores contribuintes, ou que piora quando se reduz o tratamento com altas doses.⁽⁵⁾

Em virtude da variedade de características inflamatórias, clínicas e funcionais da asma grave, a doença pode ter vários fenótipos.⁽⁶⁾ Um alto nível de eosinófilos (no soro ou no escarro induzido) caracteriza um fenótipo inflamatório específico associado a um mau controle dos sintomas e a um maior número de exacerbações.⁽⁷⁾ Embora vários imunobiológicos direcionados à via inflamatória T2 usem diferentes pontos de corte de eosinófilos no sangue, ainda não há consenso a respeito dos pontos de corte para a asma grave: 150 células/mm³, 300 células/mm³ ou 400 células/mm³.^(8,9) Estabeleceu-se uma relação entre contagens de eosinófilos no sangue periférico de até 400 células/mm³ e um maior número de exacerbações da asma.⁽⁸⁾ Não obstante, pacientes com asma de início tardio e contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/mm³ apresentam um fenótipo distinto de asma grave, com exacerbações frequentes e prognóstico ruim. Estudos sobre terapias antieosinofílicas

Endereço para correspondência:

Rodrigo Athanasio. Instituto do Coração, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, 5º andar (Pneumologia), Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3661-5695. E-mail: rathanazio@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da AstraZeneca Brasil.

sugerem que pacientes com contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/mm³ se beneficiam do tratamento direcionado.^(9,10) Sabe-se que a contagem de eosinófilos > 150 células/mm³ pode ser caracterizada como sendo um fenótipo específico de doença mais grave.⁽⁸⁾ No entanto, quanto maior o ponto de corte, maiores as diferenças clínicas entre os fenótipos e maiores os benefícios clínicos das terapias direcionadas à via inflamatória T2.^(8,9)

Embora a inflamação eosinofílica das vias aéreas esteja classicamente associada à asma alérgica, há evidências de que a eosinofilia esteja presente em pacientes com asma grave sem história de "atopia".⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Pacientes com asma grave e altos níveis de eosinófilos geralmente apresentam níveis maiores de ansiedade e depressão, além de menor qualidade de vida (QV),⁽¹⁵⁾ consumindo mais recursos de saúde.

É de extrema importância compreender melhor a distribuição epidemiológica dos fenótipos eosinofílicos em pacientes com asma grave para otimizar o manejo da doença. Este estudo buscou investigar a prevalência de diferentes fenótipos eosinofílicos em pacientes com asma grave atendidos em centros especializados no Brasil, bem como caracterizar e comparar as características clínicas de dois fenótipos com base na contagem de eosinófilos no sangue. Os objetivos do estudo foram avaliar a prevalência do fenótipo eosinofílico (contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³) em pacientes com asma grave, identificar a sobreposição dos fenótipos eosinofílico e alérgico, e comparar os fenótipos eosinofílico e não eosinofílico quanto às características clínicas e aos desfechos relatados pelos pacientes. A prevalência de eosinófilos foi avaliada por meio do ponto de corte > 150 células/mm³,⁽⁵⁾ e o impacto do uso crônico de corticosteroides orais também foi avaliado.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

O estudo BRAEOS foi um estudo transversal realizado no Brasil em dez centros especializados no manejo de pacientes com asma. Os pacientes foram incluídos no estudo ao longo de 10 meses em 2019.

A população-alvo foi composta por pacientes adultos que receberam diagnóstico de asma grave pelo menos um ano antes da inclusão no estudo. A definição de asma grave foi asma com necessidade de tratamento com altas doses de corticosteroides inalatórios (conforme determinado pela GINA)⁽⁵⁾ e β_2 -agonistas de longa duração ou antileucotrienos/teofilina durante o ano anterior; asma com necessidade de tratamento com corticosteroides orais em $\geq 50\%$ dos dias do ano anterior para evitar que se tornasse "descontrolada"; ou asma que permaneceu "descontrolada" mesmo com essa terapia.⁽⁵⁾ Foram excluídos do estudo os fumantes/ex-fumantes (com carga tabágica ≥ 10 anos-maço), os pacientes que apresentaram uma exacerbação moderada/grave da asma nas 4 semanas anteriores

à inclusão no estudo e aqueles que receberam *bursts* de corticosteroides sistêmicos (isto é, altas doses em curto tempo) nas 4 semanas anteriores à inclusão. Outros critérios de exclusão foram o uso prévio de imunobiológicos para tratamento da asma (à exceção de omalizumabe), quaisquer alterações no tratamento farmacológico da asma nos últimos 3 meses e doenças pulmonares concomitantes.

Coleta de dados e variáveis

Os dados foram coletados durante uma consulta na qual 1) os pacientes foram avaliados quanto ao controle da asma e à QV; 2) amostras de sangue foram coletadas para que se determinassem os níveis de eosinófilos e IgE sérica total; e 3) os prontuários médicos dos pacientes foram analisados em busca dos seguintes dados: características demográficas; tabagismo; dados clínicos relacionados à asma; história de alergia (história preexistente clinicamente documentada e/ou resultado positivo para aeroalérgenos no teste de IgE específica, no teste cutâneo ou em ambos); comorbidades; Índice de Comorbidade de Charlson⁽¹⁶⁾; tratamento farmacológico e função pulmonar. Os dados referentes à função pulmonar incluíram VEF₁ pré e pós-broncodilatador (em % do previsto) e relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador.

O fenótipo eosinofílico foi caracterizado por contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³. A contagem de eosinófilos no sangue > 150 células/mm³ foi usada como desfecho secundário. O fenótipo alérgico foi caracterizado pela presença de IgE sérica total elevada (> 100 UI/mL) e história de alergia.

O surgimento de sintomas de asma aos 12 anos de idade ou mais caracterizou a asma de início tardio.⁽¹⁷⁾ A definição de exacerbação moderada da asma foi o uso de corticosteroides sistêmicos (ou um aumento temporário da dose estável de corticosteroides orais) durante pelo menos 3 dias, o uso de uma dose única de corticosteroides injetáveis ou uma visita (de duração < 24 h) ao pronto-socorro/centro de atendimento de urgência motivada por asma com necessidade de corticosteroides sistêmicos.⁽¹⁸⁾ A definição de exacerbação grave da asma foi uma internação hospitalar (de duração ≥ 24 h) motivada pela asma.^(5,19)

Desfechos relatados pelos pacientes

Os pacientes preencheram o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)⁽²⁰⁾ e o *5-item Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5, Questionário de Controle da Asma com 5 itens)⁽²¹⁾ para avaliar sua percepção da QV e do controle da asma, respectivamente. As pontuações obtidas no SGRQ foram expressas em porcentagem de comprometimento geral (sendo que uma pontuação = 100 indicou o pior estado de saúde possível e uma pontuação = 0 indicou o melhor estado de saúde possível). A pontuação total no ACQ-5 vai de 0 (asma totalmente controlada) a 6 (asma gravemente descontrolada). Uma pontuação $> 1,5$ no ACQ-5 indicou asma não controlada.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado para um estudo de prevalência baseado no desfecho primário definido como a proporção de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³, assumindo-se uma estimativa conservadora de prevalência de 50%. Com margem de erro de 5%, calculou-se que seria necessária uma amostra composta por 385 pacientes com asma grave.

A análise estatística descritiva foi usada para resumir os dados (médias, desvios-padrão, medianas e valores mínimos/máximos para as variáveis numéricas e números absolutos e porcentagens para as variáveis categóricas). Os dados incompletos não foram substituídos.

O conjunto de dados da análise primária incluiu todos os pacientes cujas contagens de eosinófilos no sangue estivessem disponíveis para a caracterização do fenótipo eosinofílico. Os dados foram resumidos para a amostra como um todo e discriminados por fenótipo eosinofílico, além de terem sido resumidos e comparados por uso crônico de corticosteroides orais ($n = 387$).

As comparações entre grupos eosinofílicos e usuáries/não usuáries crônicos de corticosteroides orais foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher no caso de variáveis categóricas e por meio do teste t de Student ou do teste de Mann-Whitney no caso de variáveis numéricas. Regressões logísticas multivariadas foram realizadas para explorar a associação entre características clínicas e o fenótipo eosinofílico, com IC95% e OR ajustadas. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e o nível de significância adotado foi de 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Statistical Analysis System*, versão 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

Considerações éticas

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa/conselhos de revisão dos centros participantes e foi realizado em conformidade com as exigências regulamentares e legais aplicáveis.

RESULTADOS

Dos 387 pacientes incluídos no estudo, 385 tinham disponíveis contagens de eosinófilos no sangue e, portanto, foram incluídos na análise. Dos 385 pacientes, 154 apresentavam contagem de eosinófilos > 300 células/mm³ e 231 apresentavam contagem de eosinófilos ≤ 300 células/mm³ (Tabela 1). Os principais resultados são apresentados por fenótipo eosinofílico. Todos os 387 pacientes foram incluídos na análise do uso crônico de corticosteroides orais.

Do total da amostra, a maioria (78,4%) era do sexo feminino, com mediana de idade de 54,0 anos. A mediana do IMC foi de 29,0 kg/m², e aproximadamente 16% eram ex-fumantes. Quase 50% (188/370)

de nossos pacientes apresentavam asma de início tardio. A maioria dos pacientes (81,6%) apresentava história de alergia, com atopia confirmada (resultado positivo para aeroalérgenos no teste de IgE específica ou no teste cutâneo) em 73,2%. A média do VEF₁ pós-broncodilatador foi de $67,7 \pm 17,9\%$, e a média da relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador foi de $66,5 \pm 11,8$.

Exacerbações moderadas da asma estiveram ausentes em 26,6% dos pacientes, e 36,7% haviam apresentado 3 ou mais exacerbações moderadas no ano anterior. Pelo menos uma exacerbação grave da asma foi observada em 4,4% dos pacientes nesse mesmo período. A média da taxa global de exacerbações no ano anterior foi de 2,77 (2,71 para exacerbações moderadas e 0,07 para exacerbações graves).

No que tange ao tratamento farmacológico da asma, todos os pacientes usavam corticosteroide inalatório, e 99,0% receberam tratamento com β_2 -agonista de longa duração. Um total de 13,5% dos pacientes estava recebendo tratamento com antagonista muscarínico de longa duração, e 11,9% estavam recebendo tratamento com omalizumabe. Nos últimos 12 meses, 75,5% dos pacientes haviam recebido uma mediana de 3,0 *bursts* de corticosteroides. A mediana da dose de corticosteroide oral foi de $5,0 \pm 10,2$ mg de prednisona.

A proporção de pacientes com eosinófilos > 300 células/mm³ foi de 40,0% (IC95%: 35,1-44,9), ao passo que 73,0% (IC95%: 68,6-77,4) apresentavam eosinófilos > 150 células/mm³.

Aproximadamente 80% dos pacientes apresentavam história de alergia, e 31,9% (IC95%: 27,3-36,6) apresentavam tanto contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ como história de alergia. Um total de 286 pacientes (74,3%) apresentavam IgE sérica total > 100 UI/mL (IC95%: 69,9-78,7), e 62,6% (IC95%: 57,8-67,4) apresentavam IgE sérica total > 100 UI/mL e história de atopia (Tabela 2).

A mediana da idade dos pacientes eosinofílicos foi menor do que a dos não eosinofílicos ($p = 0,0422$). A mediana do IMC foi significativamente menor nos pacientes eosinofílicos do que nos não eosinofílicos ($p = 0,0395$). Os pacientes eosinofílicos apresentaram uma taxa global de exacerbações de 3,20 exacerbações/paciente-ano, uma taxa de exacerbações moderadas de 3,13 exacerbações/paciente-ano e uma taxa de exacerbações graves de 0,06 exacerbações/paciente-ano. Os pacientes não eosinofílicos apresentaram uma taxa global de exacerbações de 2,49 exacerbações/paciente-ano, uma taxa de exacerbações moderadas de 2,42 exacerbações/paciente-ano e uma taxa de exacerbações graves de 0,08 exacerbações/paciente-ano, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 1).

Na amostra geral, a média da contagem de eosinófilos no sangue foi de $309,8 \pm 263,5$ células/mm³. A média da contagem de eosinófilos no sangue foi de $540,9 \pm 274,2$ células/mm³ nos pacientes eosinofílicos e de $155,7 \pm 79,5$ células/mm³ nos pacientes não eosinofílicos.

Tabela 1. Características dos participantes do estudo e tratamento farmacológico da asma no total da amostra e por fenótipo eosinofílico.

Característica	Total (N = 385)	Contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³ (n = 154)	Contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm ³ (n = 231)	p
Idade, anos				
Mediana (IIQ)	54,0 (43,0-62,0)	52,5 (42,0-61,0)	54,0 (44,0-63,0)	0,0422*
Sexo, n (%)				
Feminino	302 (78,4)	117 (76,0)	185 (80,1)	0,3364†
IMC (kg/m ²)				
Mediana (IIQ)	29,0 (24,8-33,7)	28,4 (24,6-32,4)	29,4 (25,0-34,6)	0,0395*
Tabagismo, n (%)				
Nunca fumou	323 (83,9)	124 (80,5)	199 (86,1)	0,1411†
Ex-fumante	62 (16,1)	30 (19,5)	32 (13,9)	
Início dos sintomas de asma, n (%)				
Asma de início precoce ^a	182 (49,2)	64 (43,2)	118 (53,2)	0,0618†
Asma de início tardio ^b	188 (50,8)	84 (56,8)	104 (46,8)	
...Dados incompletos	15			
Exacerbações moderadas da asma (nos 12 meses anteriores), n (%)				
0 exacerbações	102 (26,6)	39 (25,3)	63 (27,4)	0,0812†
1 exacerbação	70 (18,2)	23 (14,9)	47 (20,4)	
2 exacerbações	71 (18,5)	24 (15,6)	47 (20,4)	
≥ 3 exacerbações	141 (36,7)	68 (44,2)	73 (31,7)	
Exacerbações graves da asma (nos 12 meses anteriores), n (%)				
0 exacerbações	368 (95,6)	148 (96,1)	220 (95,2)	0,9018††
1 exacerbação	13 (3,4)	4 (2,6)	9 (3,9)	
2 exacerbações	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,4)	
≥ 3 exacerbações	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,4)	
Taxa global de exacerbações (nos 12 meses anteriores)	2,77	3,20	2,49	--
Taxa de exacerbações moderadas (nos 12 meses anteriores)	2,71	3,13	2,42	--
Taxa de exacerbações graves (nos 12 meses anteriores)	0,07	0,06	0,08	--
História de atopia	311 (81,6)	123 (80,9)	188 (82,1)	0,7718†
VEF ₁ , % do previsto, n (%)				
Pré-broncodilatador				
N	277	107	170	0,6078§
Média ± dp	60,4 ± 17,8	61,1 ± 17,3	59,9 ± 18,1	
Pós-broncodilatador				
N	251	96	155	0,6801*
Média ± dp	67,7 ± 17,9	68,9 ± 18,7	66,9 ± 17,5	
Relação VEF ₁ /CVF pós-broncodilatador				
Média ± dp	66,5 ± 11,8	67,3 ± 12,4	66,0 ± 11,3	0,3824§
Tratamento farmacológico, n (%)				
Corticosteroide inalatório	385 (100,0)	154 (100,0)	231 (100,0)	
.....Mediana da dose, µg ^c (IIQ)	1.600,00 (1.200,00-2.400,00)	1.600,00 (1.200,00-2.400,00)	1.600,00 (1.200,00-2.400,00)	0,3316*
LABA	381 (99,0)	153 (99,4)	228 (98,7)	
LAMA	52 (13,5)	20 (13,0)	32 (13,9)	
SABA	333 (86,5)	136 (88,3)	197 (85,3)	
SAMA	8 (2,1)	2 (1,3)	6 (2,6)	
Corticosteroide oral crônico	14 (3,6)	5 (3,2)	9 (3,9)	
Antileucotrieno	58 (15,1)	26 (16,9)	32 (13,9)	
Xantina	13 (3,4)	7 (4,5)	6 (2,6)	
Omalizumabe	46 (11,9)	18 (11,7)	28 (12,1)	
Macrolídeos	5 (1,3)	3 (1,9)	2 (0,9)	
LABA + LAMA + corticosteroide inalatório para o tratamento da asma, n (%)				
Sim	51 (13,2)	19 (12,3)	32 (13,9)	

LABA: *long-acting β₂ agonist* (β₂-agonista de longa duração); SABA: *short-acting β₂ agonist* (β₂-agonista de curta duração); LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); e SAMA: *short-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de curta duração). ^aAsma de início precoce: início dos sintomas com idade < 12 anos. ^bAsma de início tardio: início dos sintomas com idade ≥ 12 anos. ^cA dose cumulativa de corticosteroide inalatório é apresentada com base na dose equivalente de budonida. *Teste de Mann-Whitney. †Teste do qui-quadrado. ††Teste exato de Fisher. §Teste t de Student.

A mediana da IgE sérica total foi de 259,0 UI/mL nos pacientes eosinofílicos, sendo que os níveis de IgE foram mais elevados nos pacientes eosinofílicos do que nos não eosinofílicos ($p = 0,0150$; Tabela 3).

No que tange a rinite, refluxo gastroesofágico, diabetes tipo 2 e pólipos nasais, houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. A mediana do Índice de Comorbidade de Charlson foi menor nos pacientes eosinofílicos ($p = 0,0125$; Figura S1).

Na amostra geral, a mediana da pontuação no domínio de sintomas do SGRQ foi de 55,6 (mediana da pontuação no domínio de atividades: 60,8; mediana da pontuação no domínio de impacto: 39,9; Tabela 4) e a mediana da pontuação total no SGRQ foi de 49,8. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os fenótipos eosinofílico e não eosinofílico quanto à pontuação total e à pontuação obtida nos domínios individuais.

A mediana da pontuação obtida no ACQ-5 foi de 2,0, e 63,4% dos pacientes apresentavam asma não controlada. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os fenótipos eosinofílico e não eosinofílico.

Foi construído um modelo de regressão logística com variáveis clínicas de interesse (Tabela 5). Menor idade ($OR = 0,97$; $p < 0,0001$) e menor IMC ($OR = 0,96$; $p = 0,0233$) apresentaram associação positiva com o fenótipo eosinofílico. Por outro lado, o tempo

decorrido desde o início dos sintomas de asma ($OR = 1,02$; $p = 0,0011$) apresentou associação aumentada com contagem de eosinófilos > 300 células/mm³.

Os resultados por uso crônico de corticosteroides orais incluíram 387 pacientes (14 pacientes com uso crônico de corticosteroides orais e 373 pacientes sem uso crônico de corticosteroides orais). A proporção de pacientes sem exacerbações graves da asma nos 12 meses anteriores foi significativamente menor em usuários crônicos de corticosteroides orais do que em não usuários crônicos de corticosteroides orais (78,6% vs. 96,2%). A proporção de pacientes com história de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca foi significativamente maior em usuários crônicos de corticosteroides orais do que em não usuários crônicos de corticosteroides orais (14,3% vs. 1,9% para ambos; Tabela S1).

DISCUSSÃO

O estudo BRAEOS revelou alta prevalência de pacientes eosinofílicos (40% tendo como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ e 73% tendo como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue > 150 células/mm³), com grande sobreposição entre os fenótipos eosinofílico e alérgico. Nossos resultados estão de acordo com os de vários outros estudos com pacientes com asma grave. Um estudo de coorte realizado em um centro terciário de referência e tendo como ponto de corte uma contagem

Tabela 2. Prevalência dos fenótipos eosinofílico e alérgico no total da amostra (N = 385).

Variável	n (%) – [IC95%]
Amostra total	
Contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³	154 (40,0) - [35,1-44,9]
Contagem de eosinófilos no sangue > 150 células/mm ³	281 (73,0) - [68,6-77,4]
História de alergia	311 (81,6) - [77,7-85,5]
Contagem de eosinófilos no sangue > 300 /mm ³ e historia de alergia	123 (31,9) - [27,3-36,6]
IgE sérica total > 100 UI/mL	286 (74,3) - [69,9-78,7]
IgE sérica total > 100 UI/mL e historia de alergia	241 (62,6) - [57,8-67,4]
História de alergia ^a em pacientes com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³ (n = 154)	123 (79,9) - [73,5-86,2]

^aHistória de alergia: história preexistente clinicamente documentada de alergia respiratória ou atopia (resultado positivo para aeroalérgenos no teste de IgE específica ou no teste cutâneo).

Tabela 3. Resultados dos exames laboratoriais no total da amostra e por fenótipo eosinofílico.

Exame	Total (N = 385)	Contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³ (n = 154)	Contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm ³ (n = 231)	p
Eosinófilos, células/mm ³				
Média \pm dp	309,8 \pm 263,5	540,9 \pm 274,2	155,7 \pm 79,5	
Eosinófilos, n (%)				
0 a ≤ 100 células/ μ L	64 (16,6)	0 (0,0)	64 (27,7)	
101 a ≤ 200 células/ μ L	92 (23,9)	0 (0,0)	92 (39,8)	
201 a ≤ 300 células/ μ L	75 (19,5)	0 (0,0)	75 (32,5)	
301 a ≤ 400 células/ μ L	60 (15,6)	60 (39,0)	0 (0,0)	
401 a ≤ 500 células/ μ L	34 (8,8)	34 (22,1)	0 (0,0)	
> 501 células/ μ L	60 (15,6)	60 (39,0)	0 (0,0)	
IgE sérica total (UI/mL)				
Mediana (IIQ)	259,0 (93,2-605,0)	336,3 (113,0-817,0)	235,2 (75,4-503,1)	0,0150*

*Teste de Mann-Whitney.

Tabela 4. Desfechos relatados pelos pacientes no total da amostra e por fenótipo eosinofílico.

Variável	Total (N = 385)	Contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³ (n = 154)	Contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm ³ (n = 231)	p
SGRQ				
Pontuação no domínio Sintomas (%)				
Mediana (IIQ)	55,6 (39,3-71,9)	54,3 (40,2-75,2)	57,6 (38,2-70,1)	0,4658*
Pontuação no domínio Atividades (%)				
Mediana (IIQ)	60,8 (49,2-74,6)	60,4 (47,7-73,6)	61,1 (53,2-79,2)	0,2691*
Pontuação no domínio Impacto (%)				
Mediana (IIQ)	39,9 (23,3-55,6)	38,8 (21,6-54,0)	42,2 (24,2-58,3)	0,1320*
Pontuação total (%)				
Mediana (IIQ)	49,8 (35,3-63,1)	48,8 (34,6-61,0)	50,4 (35,8-65,4)	0,2405†
ACQ-5				
Pontuação total				
Mediana (IIQ)	2,0 (1,0-2,8)	1,8 (1,0-2,8)	2,2 (1,0-3,0)	0,3290*
Categorias do ACQ-5, n (%)				
Bem controlada	141 (36,6)	59 (38,3)	82 (35,5)	0,5745††
Não controlada	244 (63,4)	95 (61,7)	149 (64,5)	

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; e ACQ-5: *5-item Asthma Control Questionnaire* (Questionário de Controle da Asma com 5 itens). *Teste de Mann-Whitney. †Teste t de Student. ††Teste do qui-quadrado.

Tabela 5. Modelo de regressão logística para variáveis de interesse.

	OR ^a	IC95% para a OR	p
Idade, anos	0,97	[0,95-0,98]	< 0,0001
Índice de massa corporal	0,96	[0,93-0,99]	0,0233
Tempo decorrido desde o início dos sintomas de asma, anos	1,02	[1,01-1,04]	0,0011
Razão de verossimilhança			< 0,0001

^aReferência para a variável dependente: contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm³.

de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ revelou prevalência do fenótipo eosinofílico = 41%.⁽²²⁾ Dois estudos observacionais que usaram como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue > 400 células/mm³ relataram prevalência de asma eosinofílica = 16-38%.^(23,24) Por outro lado, o Registro Belga de Asma Grave usou como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue > 200 células/mm³ e observou uma prevalência de 53%.⁽²⁵⁾ Embora esses estudos tenham sido realizados em diferentes contextos e tenham usado populações de estudo distintas quanto à gravidade da asma, eles fornecem uma visão ampla da distribuição do perfil eosinofílico e uma base para a interpretação de nossos resultados.

No presente estudo, a contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ como ponto de corte foi usada para o objetivo primário. Embora diversos imunobiológicos direcionados à via inflamatória T2 (eosinofílica) usem diferentes pontos de corte, ainda não há consenso a respeito de qual ponto de corte deve ser usado: 150 células/mm³, 300 células/mm³ ou 400 células/mm³.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Sabe-se que pacientes eosinofílicos com contagem de eosinófilos no sangue > 150 células/mm³ apresentam doença mais grave que pode ser caracterizada como um fenótipo distinto.^(5,9) Com o uso de um ponto de corte mais alto, como 300 células/mm³, por exemplo, as diferenças clínicas entre grupos fenotípicos e o potencial benefício das terapias para

tratar a inflamação do tipo 2 se tornam mais evidentes. Isso permite a identificação de grupos específicos com mais chance de se beneficiar da terapia direcionada.⁽²⁸⁾

No que tange às características gerais dos participantes do estudo, a mediana da idade foi de 54,0 anos, a maioria era do sexo feminino e a proporção de obesidade foi alta. Uma apresentação clínica grave foi observada na população estudada, evidenciada por uma história de exacerbação, bem como níveis elevados de eosinófilos e IgE. Esses achados são consistentes com os de outros estudos.⁽²⁹⁻³¹⁾ A pontuação no ACQ-5 mostrou que aproximadamente dois terços da amostra apresentavam sintomas de asma não controlada. Os achados de função pulmonar revelaram alta prevalência de obstrução fixa das vias aéreas, não obstante o tratamento otimizado com altas doses de corticosteróides inalatórios e outros medicamentos de controle em longo prazo.⁽³²⁾ Pontuações altas no SGRQ revelaram baixa QV, o que reflete a gravidade da doença na população estudada e ressalta a carga da doença.

No que tange aos dois fenótipos inflamatórios de interesse, os pacientes eosinofílicos apresentavam IMC mais baixo e menos comorbidades, além de uma tendência a ser mais jovens do que os não eosinofílicos. Em comparação com os pacientes não eosinofílicos, os eosinofílicos apresentaram maior tempo decorrido desde o início dos sintomas de asma, IgE mais elevada, mais *bursts* de corticosteróides e uma

tendência a taxa anual de exacerbações mais elevada. Embora os achados referentes ao fenótipo eosinofílico apontem para um grupo de pacientes aparentemente mais saudáveis clinicamente (mais jovens, com IMC mais baixo e menos comorbidades), esses pacientes necessitaram de mais *bursts* de corticosteroides orais no ano anterior do que os pacientes não eosinofílicos. É possível que isso forneça uma explicação fisiopatológica para a causa das exacerbações.⁽³³⁾ Em pacientes eosinofílicos, o processo inflamatório pode ter papel predominante; já em pacientes não eosinofílicos, fatores como obesidade e outras comorbidades podem estar associados à ocorrência das exacerbações.⁽³⁴⁾

As doses de corticosteroides inalatórios e o controle da asma foram semelhantes nos dois grupos eosinofílicos. Isso reflete a gravidade da doença em ambos os grupos. Não obstante, esses achados podem ser valiosos para ajustar a prática clínica rotineira com abordagens distintas de manejo. Algumas das abordagens possíveis são o acréscimo de imunobiológicos para fenótipos específicos e o aumento das doses de corticosteroides inalatórios em pacientes eosinofílicos ou a redução das doses de corticosteroides inalatórios em pacientes não eosinofílicos para minimizar os efeitos colaterais em longo prazo. Outra estratégia é melhorar o controle das comorbidades em pacientes não eosinofílicos em vez de introduzir novos anti-inflamatórios.

Em nosso estudo, a gravidade da asma foi mais evidente nos usuários crônicos de corticosteroides orais, com mais intubações endotraqueais, mais exacerbações e pior QV. Os usuários crônicos de corticosteroides orais necessitaram de cuidados adicionais, o que acabou levando ao aumento dos custos do manejo da doença. Nesse contexto, os imunobiológicos parecem ser uma opção terapêutica adequada com resultados comprovados, reduzindo as taxas de exacerbações e as doses de corticosteroides orais. Em um ensaio,⁽³⁵⁾ o benralizumabe resultou em uma redução de 75% da dose de corticosteroides orais vs. uma redução de 25% da dose no grupo placebo, além de uma redução de 100% da dose de corticosteroides orais em 52% dos pacientes. Estudos nos quais foram examinados o mepolizumabe e o dupilumabe apresentaram resultados semelhantes.⁽³⁶⁾ Observamos uma proporção muito baixa de usuários crônicos de corticosteroides orais em comparação com contextos da vida real na Europa.⁽³³⁾ É possível que isso ocorra porque muitos pneumologistas/ alergistas evitam prescrever corticosteroides orais na prática clínica rotineira, mesmo para pacientes com asma não controlada. No entanto, o número de *bursts* de corticosteroides orais foi alto, e isso pode estar relacionado a um alto risco de efeitos colaterais do uso crônico de corticosteroides orais.⁽³⁴⁾ Isso sugere que terapias direcionadas para melhorar o controle da asma grave podem ser altamente benéficas ao reduzir o uso crônico de corticosteroides orais.

Dada a considerável sobreposição de asma eosinofílica e atopia no presente estudo, muitos desses pacientes seriam potenciais candidatas a terapias direcionadas a ambas as doenças: terapia anti-IgE para pacientes com atopia e anti-IL-5 para aqueles com asma

eosinofílica.⁽³⁷⁾ O conjunto de evidências, entretanto, não é suficientemente consistente para que se possa concluir qual dessas terapias deveria ser introduzida primeiro nessa população de pacientes, já que estudos anteriores relataram eficácia semelhante.⁽³⁸⁾ Sabe-se que a resposta inflamatória T2, que gira em torno do eosinófilo como célula efetora final, pode ser iniciada por uma via alérgica (Th2) ou não alérgica (não Th2), desencadeada por fatores externos como tabagismo, vírus, poluentes e bactérias.⁽³⁹⁾

Uma das principais limitações do presente estudo é seu desenho transversal, que limita a inferência causal. No entanto, os modelos de regressão nos permitiram explorar associações entre as características dos pacientes e o perfil eosinofílico. A contagem de eosinófilos no escarro induzido, um reconhecido biomarcador de inflamação das vias aéreas e gravidade da doença, não foi realizada, pois não está amplamente disponível na prática clínica.^(26,27) No entanto, alguns estudos sugerem que existe uma forte correlação entre a contagem de eosinófilos no sangue e no escarro.⁽⁴⁰⁾ Outra limitação do presente estudo é que nem todos os pacientes com história de atopia e níveis elevados de IgE tinham disponíveis resultados de teste cutâneo ou de IgE específica para alérgenos. É possível que nosso resultado de prevalência tenha sido ligeiramente subestimado, em virtude da inclusão de pacientes que usavam corticosteroides orais e omalizumabe. No entanto, como esses pacientes correspondem a menos de 15% da amostra e como o objetivo do estudo foi estimar a prevalência do fenótipo eosinofílico em pacientes com asma grave no Brasil, acreditamos que esse impacto tenha sido mínimo. Não obstante, no caso desse subgrupo de usuários crônicos de corticosteroides orais, os resultados da análise estatística devem ser interpretados com cautela, em virtude do pequeno número de casos em nosso estudo.

O estudo BRAEOS foi um estudo multicêntrico com uma população representativa de várias regiões do Brasil, que é um país de dimensões continentais. Os dados foram coletados de forma sistemática e de acordo com definições validadas internacionalmente, o que propiciou comparabilidade adequada dos resultados. Portanto, o estudo BRAEOS foi capaz de caracterizar a população de pacientes com asma grave no Brasil, enfatizando o fenótipo eosinofílico (40% da amostra) e mostrando associações com IMC mais baixo, menos comorbidades e mais *bursts* de corticosteroides. Como era de se esperar, os usuários crônicos de corticosteroides orais apresentavam doença mais grave, com mais exacerbações, mais comorbidades cardiovasculares e pior QV relacionada à saúde. Nossos resultados revelam a relevância do fenótipo eosinofílico da asma grave em nível nacional, contribuindo para o aumento da eficácia no manejo da doença e na implantação de estratégias de saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os pacientes, coordenadores e pesquisadores que participaram do

estudo BRAEOS, bem como a todos os funcionários da AstraZeneca envolvidos no estudo, especialmente Flavia Lopes, Luisa Augusto Furlan e Angela Honda de Souza, que atualmente é Chefe do Programa de Educação Médica Continuada da Fundação ProAr. O apoio à realização do estudo e redação do artigo científico foi fornecido pela *CTI Clinical Trial & Consulting* e financiado pela AstraZeneca Brasil.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os autores confirmam que os dados que sustentam os achados deste estudo estão disponíveis no artigo e/ou em seus materiais suplementares.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RA e MP: concepção, administração do projeto, metodologia, análise dos dados e redação do manuscrito. RA, RS, MA, AS-M, LKA, ACN, FSS, DCB, ML, MR e PBJ: coleta de dados, análise dos dados e redação do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Rodrigo Athanzio participou de estudos clínicos financiados pelas seguintes indústrias farmacêuticas ou delas recebeu honorários de consultoria ou por participação em congressos: AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi, Pfizer, Roche e

Vertex. Rafael Stelmach participou de estudos clínicos financiados pelas seguintes indústrias farmacêuticas ou delas recebeu honorários de consultoria ou por participação em congressos: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eurofarma, GlaxoSmithKline, Novartis e Sanofi. Martti Antila participou de estudos clínicos financiados pela AbbVie, AstraZeneca, EMS, Eurofarma, GlaxoSmithKline, Humanigen, Janssen, Novartis, Sanofi, Angion Biomedica, BeiGene e Rigel Pharmaceuticals, Inc., além de ter recebido honorários de consultoria da Abbott Laboratories, Aché, AstraZeneca, Chiesi, Eurofarma, IPI ASAC Brasil e Sanofi. Adelmir Souza-Machado não tem conflitos de interesses a declarar. L. Karla Arruda recebeu da AstraZeneca, Novartis, Sanofi, GlaxoSmithKline e Takeda apoio de pesquisa ou honorários por aulas/palestras. Alcindo Cerci Neto não tem conflitos de interesses a declarar. Faradiba Sarquis Serpa é membro de conselhos consultivos e palestrante da Novartis, Sanofi e Takeda-Shire, além de ter participado de ensaios clínicos financiados pela Novartis e AstraZeneca. Daniela Cavalet Blanco não tem conflitos de interesses a declarar. Marina Lima recebeu da AstraZeneca honorários por aulas/palestras e por participação em congressos. Marcelo Rabahi participou de pesquisas clínicas financiadas pela AstraZeneca e Boehringer Ingelheim. Pedro Bianchi Júnior recebeu patrocínio da AstraZeneca, Bayer, Novartis, Sanofi e Takeda-Shire. Márcio Penha era funcionário da AstraZeneca Brasil na época da realização do estudo; atualmente é funcionário da Chiese Brasil.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 May 1] Asthma-Key Facts 2020. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; c2014 [cited 2021 May 1]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 - Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. [Adobe Acrobat document, 181p.]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>
- Ponte EV, Souza-Machado A. Severe asthma in Brazil: from diagnosis to treatment. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210386. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210386>
- 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>
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2021 [cited 2021 Jul 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). [Adobe Acrobat document, 211p.]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-vms.pdf
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J*. 2018 Jul 27;52(1):]. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715-1721. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11679-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11679-5)
- Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleeker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849-858. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00367-7)
- Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150(4):799-810. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.018>
- Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70201-2)
- Possa SS, Leick EA, Prado CM, Martins MA, Tibério IF. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. *Front Pharmacol*. 2013;4:46. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00046>
- Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*. 2014;7:53-65. <https://doi.org/10.2147/JAA.S39119>
- de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins [published correction appears in *ERJ Open Res*. 2016 Aug 25;2(3):]. *ERJ Open Res*. 2015;1(1):00024-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015>
- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiological and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001-1008. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>
- Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort [published correction appears in *Eur Respir J*. 2017 Jun 22;49(6):]. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308-1321. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>

16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
17. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert Rev Respir Med.* 2015;9(1):109-123. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1000311>
18. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
19. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J.* 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J.* 2018 Jul 27;52(1):]. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
20. Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol.* 2000;26(3):119-128. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862000000300004>
21. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):756-763. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>
22. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, Ponte EV, Souza-Machado A, Almeida PCA, et al. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity and socioeconomic status. *Respir Med.* 2020;161:105817. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105817>
23. Comberiat P, McCormack K, Malka-Rais J, Spahn JD. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2689-2696.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.053>
24. Bedolla-Barajas M, Raúl Ortiz-Peregrina J, Daniel Hernández-Colín D, Morales-Romero J, Ramses Bedolla-Pulido T, Larenas-Linnemann D. The characterization of asthma with blood eosinophilia in adults in Latin America. *J Asthma.* 2019;56(11):1138-1146. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1520863>
25. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-1732. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.007>
26. Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):822-4.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.034>
27. Ortega H, Katz L, Gunsoy N, Keene O, Yancey S. Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):825-826. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.039>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2021 [cited 2021 Jun 1]. Relatório de recomendação Nº 613 (Maio 2021). Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. [Adobe Acrobat document, 128p.]. Available from: http://conitec.gov.br/imagens/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_613_benralizumabe_mepolizumabe_asma_grave_P_22.pdf
29. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):545-554.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.032>
30. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470-477. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00261903>
31. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort [published correction appears in *Eur Respir J.* 2017 Jun 22;49(6):]. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1308-1321. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>
32. Konstantellou E, Papaioannou AI, Loukides S, Patentlakis G, Papaportofyriou A, Hillas G, et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir Med.* 2015;109(11):1404-1409. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.09.009>
33. Taille C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, Garcia G, et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1902345. <https://doi.org/10.1183/13993003.02345-2019>
34. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):110-116.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.009>
35. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
36. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157-171. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>
37. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma.* 2018;55(2):152-160. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>
38. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2021;47(6):e20210273. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210273>
39. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):13. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0192-5>
40. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy?. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):824-825. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00419-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00419-1)