



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 226

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Exm. Sr. Juiz Dr. Ricardo de Araújo Barreto

02ª Vara da Comarca de Aquiraz

**Número do processo:** 0001118-41.2019.8.06.0086

**Data:** 08/03/18

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	6
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	8
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	8
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	9
9. Custo do tratamento -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	11
11. Referências -----	13

## **NOTA TÉCNICA**

### **1) Da solicitação**

Trata-se de criança de 6 anos, com diagnóstico de asma crônica mista (CID 10: J45.8), requerendo, conforme prescrição médica, tratamento com os medicamentos PIEMONTE 4mg (montelucaste de sódio 4 mg) e NASONEX 4MG (furoato de mometasona 50 mcg/atomização). Alega o médico prescritor que "... paciente corre risco à saúde se não usar medicação de forma contínua ...". Não foram disponibilizados nos autos informações sobre o diagnóstico e a gravidade da doença e histórico de tratamentos prévios.

### **2) Tema**

Tratamento de asma crônica.

### **3) Considerações iniciais**

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com conseqüente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível. No Brasil, estima-se a prevalência da asma em torno de 10% da população. Estudo realizado nas cidades de Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre, concluiu que 13,3% das crianças na faixa etária de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos eram asmáticas.

Cerca de 5% a 10% dos casos de asma são classificados como asma grave. Estes pacientes apresentam maior morbimortalidade relativa, e são responsáveis por um consumo desproporcionalmente alto dos recursos de saúde em relação aos grupos de menor gravidade. Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais que os asmáticos moderados. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

O diagnóstico de asma se dá mediante a identificação de critérios clínicos e funcionais, obtidos pela anamnese, exame físico, exame radiológico simples de tórax e

exames de função pulmonar (espirometria). Os exames de função pulmonar informam sobre a intensidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade. A espirometria é útil para diagnóstico, avaliação da gravidade, monitorização e avaliação da resposta ao tratamento. O diagnóstico diferencial no adulto inclui doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite aguda, fibrose cística, bronquiectasias, pneumonia eosinofílica, insuficiência cardíaca, obstrução de vias aéreas por corpo estranho ou tumor, doença do pânico, disfunção de prega vocal e síndrome de Churg-Strauss, entre outras. Quanto à DPOC, é recomendada a diferenciação diagnóstica sempre que possível, uma vez que diferenças fisiopatológicas, clínicas e prognósticas entre as doenças influenciam a escolha de medicamentos e o seu tratamento em longo prazo.

#### **4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento**

O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar. Isso pode ser atingido na maioria dos casos, devendo o tratamento incluir, obrigatoriamente, medidas não farmacológicas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes), indicadas em todos os casos, e farmacoterapia, conforme indicado.

Dentre as medidas não farmacológicas, a educação do paciente é parte fundamental da terapêutica da asma e deve integrar todas as fases do atendimento ambulatorial e hospitalar. Deve-se levar em conta aspectos culturais e abranger aspectos de conhecimento da doença, incluindo medidas para redução da exposição aos fatores desencadeantes, e adoção de plano de autocuidado baseado na identificação precoce dos sintomas. Em todos os casos, recomenda-se a redução da exposição a fatores desencadeantes, incluindo alérgenos/irritantes respiratórios (tabagismo) e medicamentos.

A base do tratamento medicamentoso da asma persistente, em consonância com o conhecimento atual da fisiopatologia, é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, também chamados controladores, sendo corticosteroides inalatórios os principais deles. Aos controladores se associam medicamentos de alívio,

com efeito broncodilatador. A via inalatória é sempre preferida, para o que se faz necessário o treinamento dos pacientes quanto à utilização correta de dispositivos inalatórios. O ajuste da terapêutica deve visar o uso das menores doses necessárias para a obtenção do controle da doença, com isso reduzindo o potencial de efeitos adversos e os custos.

A conduta inicial do paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença, definida a partir do perfil de sintomas atual, histórico clínico e avaliação funcional (espirometria).

Na asma intermitente, o tratamento medicamentoso é direcionado para o alívio imediato dos sintomas decorrentes de obstrução, indicando-se broncodilatadores de curta ação (B2CA) para uso conforme necessidade.

Na asma persistente ou crônica, o tratamento medicamentoso volta-se para a supressão da inflamação. Para isso são usados medicamentos ditos “controladores”, sendo os corticosteroides inalatórios melhor avaliados e com maior evidência de benefício para esse fim, tanto em adultos como em crianças. O uso regular de corticosteróide inalatório é eficaz para a redução de sintomas e exacerbações, bem como para melhora da função pulmonar. Os B2CA são indicados para sintomas agudos, conforme necessidade. Casos não adequadamente controlados com a terapêutica inicial podem necessitar de associações de medicamentos.

Nas exacerbações moderadas ou graves, além de B2CA e corticosteroides inalatórios recomenda-se curso de corticoterapia sistêmica, por via oral preferencialmente, para a obtenção do estado de controle, e seguimento da terapêutica antiinflamatória com corticosteróide inalatório.

Uma vez obtido o controle da asma por mais de três meses (ou seis meses, em casos graves), procede-se à redução lenta e gradual de doses e medicamentos (reduzir broncodilatadores, por último a dose de corticosteróide inalatório - CI), mantendo-se o tratamento mínimo necessário para o controle. Caso se opte por redução de doses/medicamentos o controle da asma deve ser reavaliado no mínimo a cada três meses. Uma dose diária baixa de corticosteróide inalatório é o tratamento preventivo de escolha para adultos e adolescentes com asma. Pacientes com controle

inadequado da asma são frequentemente tratados adicionando um anti-leucotrieno ou um  $\beta$ 2-agonista de longa ação, ou aumentando a dose de corticosteroide inalatório.

Pacientes com falta de controle após seis meses de terapêutica otimizada, ou com comorbidades que repercutem na evolução clínica ou resposta ao tratamento, ou ainda com efeitos adversos que dificultam o seguimento do tratamento, devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma.

O furoato de mometasona é um corticosteroide inalatório que demonstra atividade anti-inflamatória. Atua pela redução da formação, liberação, e atividade de mediadores químicos endógenos da inflamação (cininas, histamina, enzimas lipossomais, prostaglandinas). Não há dúvidas de que o uso de corticosteroides inalatórios são fundamentais no tratamento e controle da asma crônica. Todavia, não há evidência científica robusta que comprove superioridade de furoato de mometasona sobre outras moléculas de corticosteroide inalatório (fluticasona, budesonida, triancinolona, flunisolida, ciclosonida e beclometasona).

O montelucaste de sódio é uma substância que se liga seletivamente ao receptor dos leucotrienos cisteínicos tipo 1 (CysLT1). Desta forma, o montelucaste de sódio é um antagonista de receptor de leucotrieno e inibe as ações fisiológicas pró-inflamatórias dos leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>. Na asma, os efeitos mediados pelos leucotrienos incluem broncoconstrição, secreção de muco, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de eosinófilos. O montelucaste de sódio é um antileucotrieno, com registro de seis empresas na ANVISA. É utilizado por via oral, apenas uma vez ao dia, e não tem interações com outros fármacos ou alimentos.

Na base de dados da Cochrane Library, foram encontradas duas revisões sistemáticas que concluíram que os anti-leucotrienos têm efeitos antiinflamatórios leves a moderados quando usados como monoterapia. Não são superiores aos corticosteroides inalatórios e não devem ser usados como monoterapia. Não foram encontrados estudos científicos robustos avaliando a segurança e a eficácia a longo prazo do uso de montelucaste de sódio em crianças com asma crônica. No entanto, foi encontrada revisão sistemática de 2017 avaliando o uso de antagonistas de receptores de leucotrienos, inclusive montelucaste, associados a corticosteroide inalatório no tratamento de asma crônica em adultos e adolescentes. Esta foi a melhor

evidência científica encontrada relacionada ao tema. O estudo conclui que, para adolescentes e adultos com asma persistente, com controle de asma subótimo com uso diário de corticosteroide inalatório, a adição de um antagonista de receptor de leucotrieno foi benéfica para reduzir as exacerbações moderadas e graves da asma e melhorar a função pulmonar e o controle da asma em comparação com a mesma dose de corticosteroide inalatório. O estudo conclui também que não se pode ter certeza de que a adição de anti-leucotrienos seja superior, inferior ou equivalente a uma dose maior de corticosteroide inalatório. O uso de anti-leucotrienos não foi associado com risco aumentado de abstinência ou efeitos adversos, com exceção de um aumento de eventos adversos sérios quando a dose de corticosteroide inalatório foi diminuída. Os dados foram insuficientes para avaliação do impacto sobre a mortalidade.

#### 5) Sobre o registro pela ANVISA

Os medicamentos pleiteados na ação possuem registros vigentes na ANVISA, conforme tabela abaixo.

<b>MONTELUCASTE DE SÓDIO</b>			
Nome comercial	Registro	Validade do Registro na ANVISA	Laboratório
<b>Marca solicitada na ação</b>			
PIEMONTE <sup>®</sup>	100431068	10/2022	Eurofarma Laboratórios S.A.
<b>Opções de marcas disponíveis</b>			
SINGULAIR <sup>®</sup>	100290005	04/2023	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA
MONTELAIR <sup>®</sup>	105730405	08/2021	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A
VIATINE <sup>®</sup>	101710197	12/2023	Schering-Plough Indústria

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br

			Farmacêutica LTDA
<p><b>INDICAÇÃO CONFORME BULA:</b> profilaxia e o tratamento crônico da asma em adultos e pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade, incluindo a prevenção de sintomas diurnos e noturnos; prevenção da broncoconstrição induzida pelo exercício e tratamento de pacientes com asma sensíveis à aspirina.</p>			

<b>FUROATO DE MOMETASONA</b>			
Nome comercial	Registro	Validade do Registro na ANVISA	Laboratório
<b>Marca solicitada na ação</b>			
NASONEX <sup>®</sup>	101710191	06/2023	Schering-Plough Indústria Farmacêutica LTDA
<b>Opção de marca disponível</b>			
NITES <sup>®</sup>	100290193	08/2020	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA
<p><b>INDICAÇÃO CONFORME BULA:</b> tratamento dos sintomas de rinite alérgica sazonal e perene, como congestão nasal, coriza, coceira e espirros, em pacientes adultos e pediátricos (a partir de 2 anos de idade); profilaxia dos sintomas nasais de rinite alérgica sazonal em pacientes acima de 12 anos; tratamento profilático para pacientes com histórico de sintomas de rinite alérgica sazonal de intensidade moderada a grave; tratamento complementar nos episódios agudos de rinosinusite; tratamento de pólipos nasais e seus sintomas, incluindo congestão nasal e diminuição do olfato para pacientes acima de 18 anos.</p>			

## 6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br

Segundo informações obtidas no site da CONITEC, até o presente momento, não consta solicitação de incorporação do montelucaste de sódio e furoato de mometasona para tratamento da enfermidade considerada na solicitação, no âmbito do SUS.

### **7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público**

No site da CONITEC consta disponível a íntegra do PCDT de Asma (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 1.317, de 25 de novembro de 2013 - Alterado pela Portaria SAS/MS nº 603, de 21 de julho de 2014). Contudo, o uso do montelucaste de sódio e furoato de mometasona para tratamento da asma não foram contemplados pelo referido PCDT. Em geral, o tratamento da asma visa melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar. Dessa forma, o tratamento para a referida patologia inclui obrigatoriamente medidas não farmacológicas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes) e farmacológicas, conforme indicado. O tratamento medicamentoso da asma é realizado preferencialmente pela via inalatória através do uso de corticosteroides inalatórios (medicamentos controladores) e broncodilatadores de curta e longa ação (medicamentos de alívio).

Dentre os medicamentos contemplados no PCDT, destacam-se:

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou spray de 50 mcg e 250 mcg
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg
- Formoterol + budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6 mcg/200 mcg
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/mL
- Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg



- Prednisolona: solução oral de 1 mg/mL e 3 mg/mL

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma datam de 2012.

### 8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Em relação aos medicamentos demandados pela ação (PIEMONTE<sup>®</sup> e NASONEX<sup>®</sup>), apesar de aprovados pela ANVISA para uso no Brasil, não pertencem à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não fazem parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS) estruturado pelo Ministério da Saúde.

Contudo, o SUS disponibiliza as seguintes opções terapêuticas para o tratamento da asma:

<b>Medicamento</b>	<b>Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica</b>
Beclometasona	Básico
Budesonida	Básico e Especializado
Fenoterol	Especializado
Formoterol	Especializado
Formoterol + budesonida	Especializado
Salbutamol	Básico
Salmeterol	Especializado
Prednosa	Básico e Estratégico
Prednisolona	Básico

### 9) Custo do tratamento

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 22/01/2019.

<b>TABELA DE PREÇOS (R\$) - MONTELUCASTE DE SÓDIO</b>					
<b>PIEMONTE®</b>	<b>ICMS 0%</b>			<b>Custo médio estimado do tratamento mensal<sup>§</sup></b>	<b>Custo médio estimado do tratamento anual<sup>§</sup></b>
	<b>PF</b>	<b>PMC</b>	<b>PMVG<sup>#</sup></b>		
4 MG COM MAST CT BL AL/AL X 30	40,93	56,58	32,68	32,68	392,16
<b>Opções de marcas disponíveis</b>					
<b>SINGULAIR®</b> 4 MG CX. 3 BL X 10 CPD	38,84	53,69	31,01	31,01	372,12
<b>MONTELAIR®</b> 4 MG COM MAST CT BL AL AL X 30	43,2	59,72	34,49	34,49	413,88
<b>VIATINE®</b> 4 MG COM MAST CT BL AL AL X 30	56,05	77,49	44,75	44,75	537,00

<b>TABELA DE PREÇOS (R\$) - FUROATO DE MOMETASONA</b>					
<b>NASONEX®</b>	<b>ICMS 0%</b>			<b>Custo médio estimado do tratamento mensal<sup>§</sup></b>	<b>Custo médio estimado do tratamento anual<sup>§</sup></b>
	<b>PF</b>	<b>PMC</b>	<b>PMVG<sup>#</sup></b>		
0,5 MG/G SUS NAS CT FR PLAS OPC SPR X 60 ATOMIZACOES	33,88	46,84	27,05	27,05	324,60
<b>Opção de marca disponível</b>					
<b>NITES®</b> 0,5 MG/G SUS NAS CT FR PLAS OPC SPR X 60 ATOMIZACOES	28,09	38,83	22,43	22,43	269,16

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

\*Preço Fábrica (PF): é o teto de preço para compra de qualquer medicamento por entes da Administração Pública, quando não aplicável o CAP.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br

*#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o teto de preço para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP (Comunicado nº 6, de 5 de setembro de 2013) ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial.*

*§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.*

## **10) Sobre as perguntas formuladas**

1) O(s) medicamento(s) solicitado(s) foi(ram) aprovado(s) pela ANVISA? Em caso afirmativo, qual(is) o(s) número(s) do(s) registro(s)?

Resposta: Sim. Ver tópico 5.

2) O(s) medicamento(s) solicitado(s) está(ão) incluído(s) na lista da RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e é(são) fornecido(s) pelo SUS

Resposta: Não pertencem à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não fazem parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS) estruturado pelo Ministério da Saúde.

3) Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do(a) requerente?

Resposta: No momento, não.

4) O(s) medicamentos(s) é(são) produzidos(s)/fornecido(s) por empresa(s) sediada(s) no país ou depende(m) de importação?

Resposta: Os medicamentos são fornecidos por empresa sediada no País.

5) Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?

Resposta: O prazo de compra e aquisição de medicamentos registrados na ANVISA em geral depende das circunstâncias envolvidas nos processos de compra realizados pelos órgãos responsáveis, em geral licitação. No estado do Ceará se dá pela COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Saúde do Estado). No

município de Fortaleza se dá pela CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica). Os respectivos órgãos devem ser consultados acerca de processos licitatórios, se existem e qual a previsão de finalização.

6) Qual o custo médio do(s) fármaco(s) solicitado(s)?

Resposta: Ver tópico 9.

7) O(s) fármaco(s) fornecido(s) pelo SUS é(são) eficaz(es) para o tratamento da moléstia do(a) requerente?

Resposta: Sim.

8) Existem outros esclarecimentos/observações que o corpo técnico julgue necessários para balizar a decisão judicial:

Resposta: Os dados revisados na literatura indicam que montelucaste de sódio e furoato de mometasona são alternativas terapêuticas para tratamento de pacientes com asma crônica, demonstrando benefícios clínicos. Contudo, (a) o SUS disponibiliza arsenal terapêutico significativo para o tratamento da asma crônica; (b) não foram disponibilizadas informações sobre a gravidade da doença e o histórico de tratamentos prévios, não sendo possível caracterizar ineficácia ou falha a tratamentos com drogas de primeira linha disponíveis no SUS; (c) corticosteroide inalatório é o tratamento preventivo de escolha para adultos e adolescentes com asma crônica controlada, podendo-se associar um  $\beta$ 2-agonista de longa ação, ou um anti-leucotrieno, ou aumentar a dose de corticosteroide inalatório para pacientes com controle inadequado da asma; (d) não há evidência científica robusta que comprove superioridade de furoato de mometasona sobre outras moléculas de corticosteroide inalatório (fluticasona, budesonida, triancinolona, flunisolida, ciclosnida e beclometasona), inclusive as disponíveis no SUS; (e) não foram encontrados estudos científicos robustos avaliando a segurança e a eficácia a longo prazo do uso de montelucaste de sódio em crianças com asma crônica.

## 11) Referências

1 - BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Asma**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – novembro/2013. Disponível em: <  
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>>. Acesso em 12 de fevereiro de 2019.

2 – BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **FICHA TÉCNICA – MONTELUCASTE DE SÓDIO PARA TRATAMENTO DA ASMA**. Disponível em:  
<[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/MontelukasteSodio\\_Asma.pdf](http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/MontelukasteSodio_Asma.pdf)>. Acesso em 12 de fevereiro de 2019.

3- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - **Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS**. Disponível em: <  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2019-01-22.pdf/5370378b-31c2-4088-8830-9ec2f74b723a](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-01-22.pdf/5370378b-31c2-4088-8830-9ec2f74b723a)>. Acesso em 13 de fevereiro de 2019.

4- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - **Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO**. Disponível em: <  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2019-01-22.pdf/a649236c-dde5-4745-8f51-737650b23ab3](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-01-22.pdf/a649236c-dde5-4745-8f51-737650b23ab3)>. Acesso em 13 de fevereiro de 2019.

Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD010347. DOI: 10.1002/14651858.CD010347.pub2.