

NOVAS DIRETRIZES MUNDIAIS TRAZEM GRANDES MUDANÇAS PARA O TRATAMENTO DA ASMA

GINA 2019: a fundamental change in asthma management

<https://erj.ersjournals.com/content/53/6/1901046> / <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>

As novas recomendações para o tratamento da asma da iniciativa global contra a asma (Gina, sigla do inglês, *Global Initiative on Asthma*) essencialmente rompem com anos de prática clínica.

"Nossa principal recomendação é contra o uso de medicamentos de alívio rápido – os agonistas beta de ação rápida (saba, do inglês *Short-Acting Beta-Agonists*) – que têm sido o tratamento de primeira linha da asma há 50 anos", disse a Dra. Helen Reddel, Ph.D., médica do *Woolcock Institute of Medical Research*, na Austrália, e presidente da comissão científica da Gina.

Por questões de segurança, os agonistas beta isoladamente deixaram de ser recomendados para o alívio rápido dos sinais e sintomas da asma, de acordo com o guia de bolso de 2019 da iniciativa global contra a asma.

Modificação Importante nas Recomendações de 2019 para Asma Leve:

As diretrizes afirmam que "a iniciativa global contra a asma recomenda que todos os adultos e adolescentes com asma façam controle terapêutico com corticoide inalatório para reduzir o risco de exacerbação grave e para controlar os sintomas".

Na asma leve, a iniciativa recomenda baixas doses de formoterol SOS – um agonista beta – (no Brasil apresentação em cápsulas = Fluir //duração da ação = 12horas) e, se não houver formoterol disponível, então usar baixas doses de corticoide inalatório sempre que tomar um agonista beta.

Essas mudanças foram realizadas após 12 anos de estudos para encontrar evidências das novas estratégias para tratamento de asma leve.

Os objetivos destes estudos foram:

- ✓ Reduzir o risco de exacerbações e mortes relacionadas a asma, mesmo naqueles quadros considerados leves.

- ✓ Passar mensagens coerentes e claras sobre o objetivo do tratamento, prevenção das exacerbações e informações sobre o aspecto severo da patologia.
- ✓ Evitar a confiança do paciente no tratamento de resgate com Beta agonistas de curta duração.

Ainda que promovam um alívio quase imediato dos sintomas, os beta agonistas de curta duração em monoterapia, eles estão relacionados a maior risco de exacerbações e diminuição da função pulmonar a longo prazo. O uso regular dessa monoterapia aumenta as respostas alérgicas e a inflamação das vias respiratórias.

O uso excessivo dos beta agonistas de curta duração em monoterapia (3 ou mais inaladores / ano) aumenta o risco de exacerbações severas. O uso de 12 ou mais inaladores / ano está associado ao aumento do risco de morte relacionada a asma.

A maioria dos pacientes necessita uma dose baixa de corticoide inalatório para o controle das exacerbações.

Porém, considere a possibilidade de iniciar o tratamento com doses mais altas de medicação (corticoides inalatórios em doses altas ou médias ou a associação de corticoides inalatórios com beta agonistas de longa duração em doses baixas) se o paciente apresenta sintomas de asma quase diariamente ou acorda uma ou duas vezes por semana com crise de asma. Essas doses podem ser reduzidas após 3 meses, embora se recomenda não suspender por completo.

Antes de iniciar o tratamento é importante:

- ✓ Registrar a evidência que respaldou diagnóstico de asma
- ✓ Documentar o controle dos sintomas e os fatores de risco;
- ✓ Avaliar a função pulmonar sempre que possível;
- ✓ Capacitar o paciente para a utilização correta do inalador e revisar o uso a cada visita;
- ✓ Programar sempre a visita de avaliação do tratamento.

Após o início do tratamento deve-se:

- ✓ Revisar a resposta clínica a cada 2 ou 3 meses (ou antes a depender da urgência);
- ✓ Considerar reduzir o tratamento, se paciente bem controlado, após 3 meses;
- ✓ Reavaliar outras formas de controle a longo prazo

No caso dos pacientes apresentarem uma exacerbação dos sintomas no início do tratamento deve-se pensar em:

- ✓ Uso incorreto do inalador;
- ✓ Baixa adesão ao tratamento;
- ✓ Fatores de risco associados (Ex: tabagismo);
- ✓ Sintomas decorrentes de comorbidades como rinites ou outras alergias e infecções virais.

O momento mais adequado para se tentar uma redução do tratamento seria quando o paciente está bem controlado após no mínimo 3 meses, sem infecções respiratórias no momento, e sem viagens próximas.

A redução deve ser de 25% a 50% da dose, a cada 3 meses, recomendando-se a não suspensão total da medicação em adultos e crianças. O paciente deve ser avaliado clinicamente e com monitorização da função pulmonar a cada modificação da dose.

O medicamento e mecanismo de utilização deve ser escolhido de acordo com cada paciente.

Abaixo algumas escolhas possíveis:

Adultos e Adolescentes:

CORTICÓIDE INALATÓRIO	DOSE BAIXA	DOSE INTERMEDIÁRIA	DOSE ALTA
Dipropionato de beclometasona CFC (manipulação antiga)	200-500	> 500 - 1000	> 1000

Dipropionato de beclometasona HFA (CLENIL spray)	100-200	>200-400	>400
Budesonida Pó seco	200-400	>400 - 800	>800
Ciclesodina (OMNARIS) spray	80-160	>160- 320	>320
Furoato de Fluticasona (AVAMYS)	100	Não utilizada	200
Propionato de Fluticasona (Flixotide pó inalatório)	100-250	>250- 500	>500
Propionato de Fluticasona (Flixotide spray)	100-250	>250-500	>500
Furoato de mometasona (NASONEX)	110-220	>220-440	>440
Acetonico de Triancinolona (NASACORT)	400-1000	>1000-2000	>2000

Crianças de 6 Anos a 11 Anos:

CORTICÓIDE INALATÓRIO	DOSE BAIXA	DOSE INTERMEDIÁRIA	DOSE ALTA
Dipropionato de beclometasona CFC (manipulação antiga)	100-200	>200-400	>400
Dipropionato de beclometasona HFA (CLENIL spray)	50-100	>100-200	>200
Budesonida Pó seco	100-200	>200-400	>400
Budesonida Cápsulas	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesodina(Omnaris) spray	80	>80-160	>160
Propionato de Fluticasona (Flixotide pó inalatório)	100-200	>200-400	>400
Propionato de Fluticasona (Flixotide spray)	100-200	>200-500	>500
Furoato de mometasona	110	>220-<440	>440

(NASONEX)			
Acetonico de Triancinolona (NASACORT)	400-800	>800-1200	>1200

Importante também minimizar os fatores de risco modificáveis , sendo eles: orientar sobre a exposição ao tabaco (passiva ou ativamente), evitar os alimentos mais alergênicos, cuidados com a ambiente domiciliar e ocupacional, orientação quanto a importância da atividade física, evitar a utilização de antiinflamatórios não hormonais (aspirina, ibuprofeno, etc) e evitar contato, sempre que possível, com pessoas doentes (principalmente quadros virais de transmissão respiratória).

Controle do peso, tratamento das comorbidades (rinite e sinusite crônica), conhecimento dos sintomas asmáticos para diferencia-los de ansiedade ou depressão costumam melhorar o quadro da asma.

Não há evidências de que o tratamento do refluxo empiricamente (sem comprovação do mesmo) melhore o quadro de asma.

O paciente deve ter todas as orientações do tratamento, drogas de resgate e telefones para contato do médico e dos centros de referência anotados por escrito para qualquer eventualidade.

Os pacientes com maior risco de morte relacionado à asma são:

- ✓ Antecedentes de quadro grave de asma com necessidade de ventilação mecânica, hospitalização ou internação em UTI no último ano.
- ✓ Baixa adesão ao tratamento, suspensão da medicação recentemente, uso abusivo de beta agonista de curta duração (mais de um inalador por mês).
- ✓ Ausência de um acompanhamento adequado.
- ✓ Comorbidades como rinites, sinusites de repetição, alergias alimentares ou problemas psiquiátricos.

Um paradoxo para os pacientes

"O paradoxo que precisamos explicar que é o agonista beta de curta duração como monoterapia pode salvar sua vida, mas também pode matar", disse a Dra. Helen ao *Medscape*.

Até agora, baixas doses diárias de corticoide inalatório têm sido recomendadas para a prevenção da asma leve, junto com o tratamento de resgate com um agonista beta, quando necessário (*J Asthma Allergy*. 2010;3:169-176).

Mas poucos pacientes com asma leve têm boa adesão a um esquema diário, explicou Dra. Helen.

"Baixas doses diárias são muito eficazes, e reduzem as internações hospitalares em um terço, resultando em metade do número de óbitos", disse Dra. Helen para um auditório lotado no congresso da *European Respiratory Society 2019*. No entanto, "a adesão é de apenas 25% a 35%, sendo muito menor na Austrália".

Os pacientes preferem fazer alguma coisa só quando precisarem, em vez de usar o tratamento de manutenção como profilaxia. "Eles pensam: 'está sob controle', mas nós sabemos que isso aumenta o risco de morte."

"Essas mudanças não são precipitadas", assegurou a Dra. Helen, explicando que são consequência de um longo histórico de advertências, como descrito no resumo das mudanças (*Eur Respir J*. 2019;53:1901046).

Construindo as novas recomendações

Dois trabalhos anteriores soaram o alarme de que os agonistas beta isoladamente podem fazer mais mal do que bem, depois da moda da isoprenalina e do fenoterol para a asma nos anos 1960 e 1970.

Um estudo de 1994 mostrou que o risco de morte por asma aumenta drasticamente quando o paciente usa 1,4 bombinha de 20.000 µg por mês de agonistas beta inalatórios (*Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149[3 Pt 1]:604-610).

E um estudo de 2001 mostrou que a nebulização com broncodilatadores ou esteroides orais tem uma probabilidade significativamente maior de causar morte por asma (*Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:12-18). Na verdade, o sangue dos pacientes que morreram tinha concentrações de salbutamol 2,5 vezes maior do que o de pessoas usadas como controle.

Em 2014, a iniciativa global contra a asma começou a preconizar o uso da profilaxia, dizendo que o tratamento com agonistas beta deve ser restrito aos pacientes com asma cujos sintomas ocorrem menos de duas vezes por mês e que não têm fatores de risco de exacerbação, mas observou que é necessário ter mais

evidências. A Dra. Helen participou de dois estudos subsequentes avaliando esta questão.

Em 2018, um estudo mostrou uma redução de 64% das crises graves com a combinação do corticoide budesonida e o formoterol, em comparação com a terbutalina, um agonista beta de ação rápida (N Engl J Med. 2018;378:1865-1876).

Outro estudo de 2018 mostrou que a combinação budesonida + formoterol SOS (no Brasil: Forasec // Alenia// symbicort) não foi inferior à budesonida (no Brasil Pulmicort) como tratamento de manutenção para os pacientes com crises graves (N Engl J Med. 2018;378:1877-1887).

Desde então, mais estudos têm mostrado que a combinação de corticoides inalatórios e formoterol SOS promove o alívio dos sintomas com eficácia. "Publicamos as diretrizes em abril, com evidências provenientes de 7.000 pacientes" - disse Dra. Helen ao Medscape. "E agora temos dados sobre aproximadamente 10.000 pacientes."

Um recente estudo feito na Nova Zelândia mostrando que a budesonida + formoterol SOS é melhor que baixas doses de manutenção com budesonida + medicamento de alívio inalatório SOS (Lancet. 2019;394:919-928) fornece evidências que embasam as novas recomendações.

Este estudo será apresentado no congresso por uma das pesquisadoras, a Dra. Christina Baggott, médica do Medical Research Institute of New Zealand, Nova Zelândia.

"Essas diretrizes ajudarão a contornar alguns excessos no uso para alívio (SOS) e a subutilização da profilaxia", disse a pesquisadora.

"Já vimos os resultados dos estudos SYGMA1 (NCT02149199) e do SYGMA2 (NCT02224157), disse ao Medscape a Dra. Christina. No entanto, "ficamos surpresos de termos obtido resultados significativos - apenas significativos - mostrando superioridade" para o esquema budesonida + formoterol SOS.

Os médicos precisam sentar para conversar com seus pacientes sobre o melhor esquema para eles, explicou a autora. "Quais são suas prioridades? O que você prefere?" "Você é o tipo de pessoa que gosta de tomar remédio todo dia ou que prefere reagir quando tem algum sintoma?"

Novas profilaxias

"O uso de um agonista beta de ação prolongada sem corticoide inalatório claramente não é seguro na asma", disse o Dr. Sebastian Johnston, Ph.D., médico do Imperial College London, que apresentou dados sobre os medicamentos.

E as evidências "sugerem claramente que usar demais agonistas beta sem corticoide inalatório também não é seguro. Eu suspeito que isso mate as pessoas com asma", acrescentou.

Os agonistas beta, "por questões de segurança, devem ser banidos e substituídos pela associação de um agonista beta e um corticoide inalatório no mesmo inalador, para que os pacientes não possam usar o agonista beta, sem, ao mesmo tempo, tomar o corticoide", disse o médico.

No entanto, Dr. Sebastian reconhece que esta é uma proposta controversa.

A Dra. Helen Reddel informou ter relações financeiras com as empresas AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Teva, Mundipharma e Boehringer Ingelheim. O Dr. Sebastian Johnston informou não ter conflitos de interesses relevantes. A Dra. Christina Baggott informou receber subsídios acadêmicos das empresas AstraZeneca e Boehringer.

Congresso internacional da European Respiratory Society 2019. Apresentado em 30 de setembro de 2019.