

**XI CURSO DE ATUALIZAÇÃO E RECICLAGEM
EM ALERGIA E IMUNOLOGIA**

**25-26
ABRIL**

Asma: atualização GINA 2019



Eduardo Costa F. Silva
Serviço de Alergia e Imunologia - UERJ
Comissão Especial de Políticas de Saúde - ASBAI

Declaração de Potencial Conflito de Interesse

De acordo com a RDC nº 96, de 17 de dezembro de 2008, Art. 41 § 2º da ANVISA e Resolução CFM nº 1974/2011, declaro vínculos de patrocínio para participação de estudos clínicos, conferências ou atividades de consultoria, com as seguintes indústrias farmacêuticas: AstraZeneca, GSK e Novartis.

OBS: não sou membro oficial do comitê local ou mundial da GINA

E. Costa

POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION

(for Adults and Children Older than 5 Years)



A Pocket Guide for Health Professionals
Updated 2019

BASED ON THE GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA
MANAGEMENT AND PREVENTION

© 2019 Global Initiative for Asthma



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

GINA

DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA

in adolescent and
adult patients

Diagnosis and Management

*A GINA Pocket Guide
For Health Professionals*

V2.0 April 2019

© Global Initiative for Asthma, 2019 www.ginasthma.org

12/04/19

www.ginasthma.org

© Global Initiative for Asthma

E. Costa

Doze anos de história até as mudanças no GINA 2019



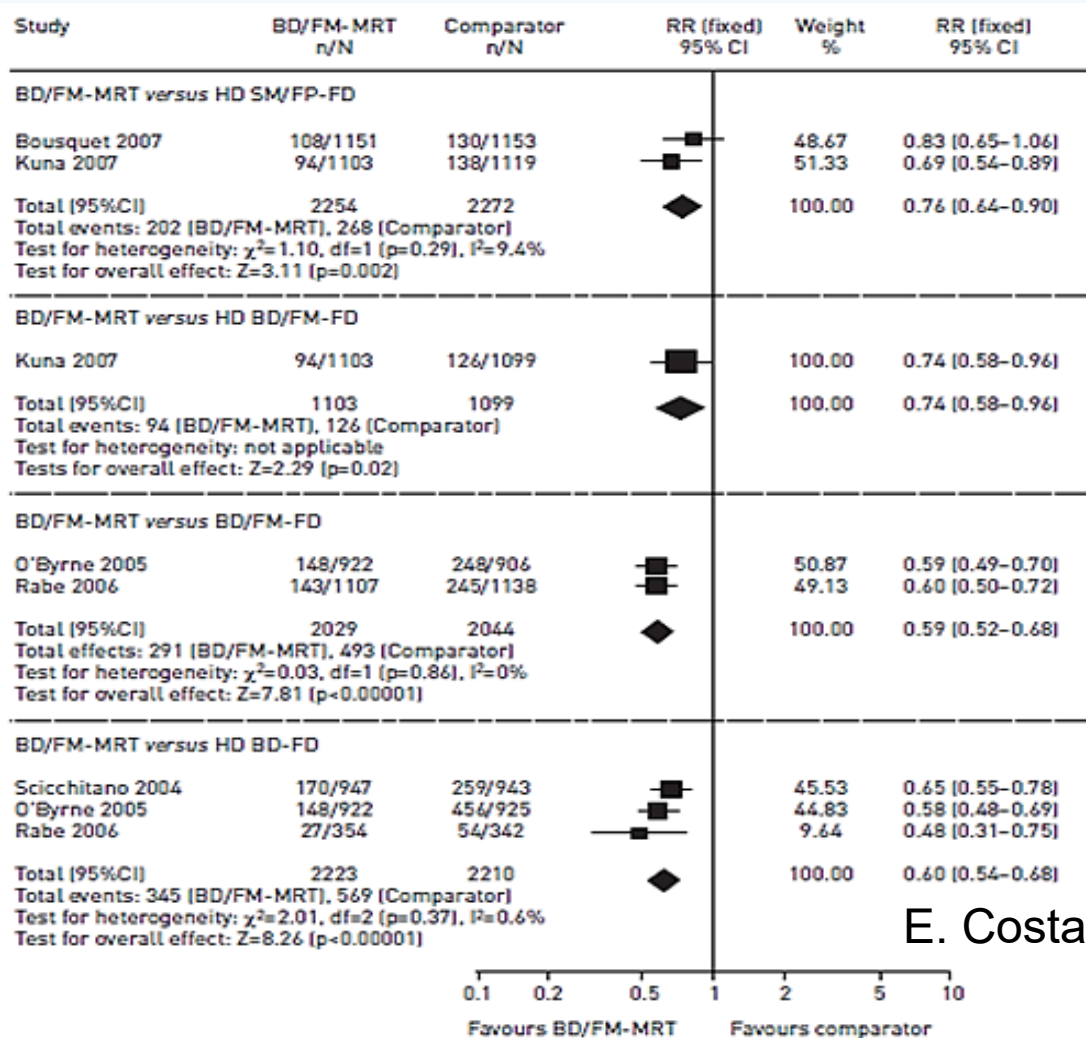
- Desde 2007 a GINA vem buscando intervenções para a asma leve
 - reduzir o risco de exacerbações e a morte relacionadas à asma
 - fortalecer os objetivos do tratamento da asma, incluindo a prevenção de exacerbações, em todo o espectro da gravidade da asma
 - evitar o estabelecimento de confiança do paciente no SABA isolado

- Má aderência: fator de risco modificável

Quando a medicação de alívio é o SABA, ocorre má aderência ao uso contínuo da medicação de controle ➡ riscos da monoterapia com SABA

E. Costa

Metanálise de seis estudos controlados avaliando terapia de manutenção e resgate com BUD/FORM em dispositivo único



E. Costa

Racional para mudanças na asma “leve”

- Pacientes com asma (aparentemente) leve tem risco de exacerbação grave
 - 30–37% de adultos com asma aguda
 - 16% de pacientes com asma quase fatal
 - 15–20% das mortes por asma em adultos

} Tiveram sintomas < 3 x/sem nos 3 meses anteriores (*Dusser, Allergy 2007*)

- SABA tem sido a 1a opção no tratamento da asma há mais de 50 anos:
 - Isso começou quando a asma era vista apenas como broncoespasmo
 - Rápido alívio de sintomas
 - Uso generalizado em PS e hospital
 - Baixo custo

} reforçam seu uso para os pacientes

 - Pacientes acreditam que o SABA lhe dá controle da asma / visão diferente de controle x médico

E. Costa

Os riscos do tratamento apenas com SABA

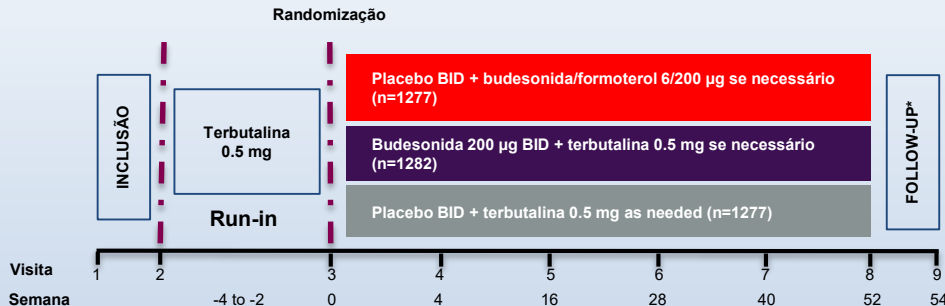


- Efeitos indesejados do uso regular ou frequente de SABA
 - *Downregulation* dos receptores beta, redução da broncoproteção, hiperresponsividade rebote, redução da resposta broncodilatadora (*Hancox, Respir Med 2000*)
 - Aumento da resposta alérgica e da inflamação eosinofílica (*Aldridge, AJRCCM 2000*)
- Uso exagerado de SABA está associado a desfechos clínicos adversos
 - A dispensação de ≥ 3 frascos/ano está associada com alto risco de idas à emergência (*Stanford, AAAI 2012*)
 - A dispensação de ≥ 12 frascos/ano está associada com alto risco de morte (*Suissa, AJRCCM 1994*)

E. Costa

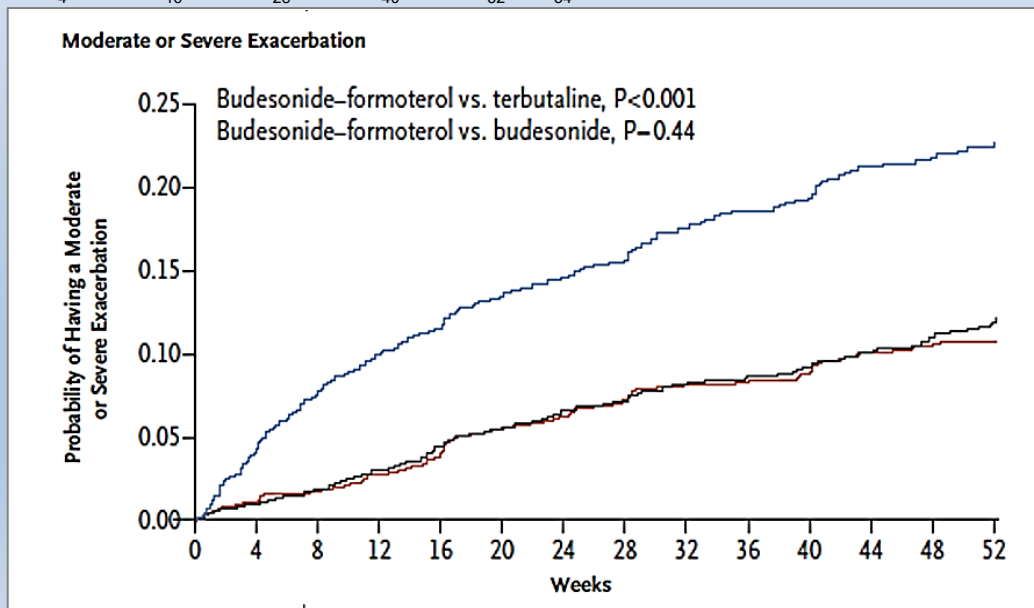
Estudo Sygma 1

O'Byrne et al. N Eng J Med 2018 378(20)



Avaliar se BUD/FOR de resgate era **SUPERIOR** ao SABA como resgate

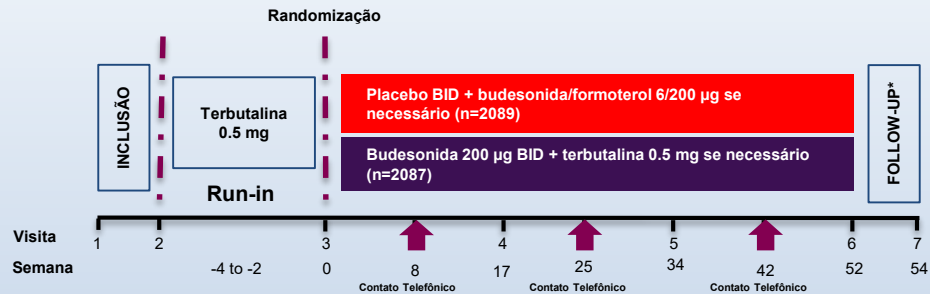
Desfecho primário: taxa anual e tempo até exacerbações



E. Costa

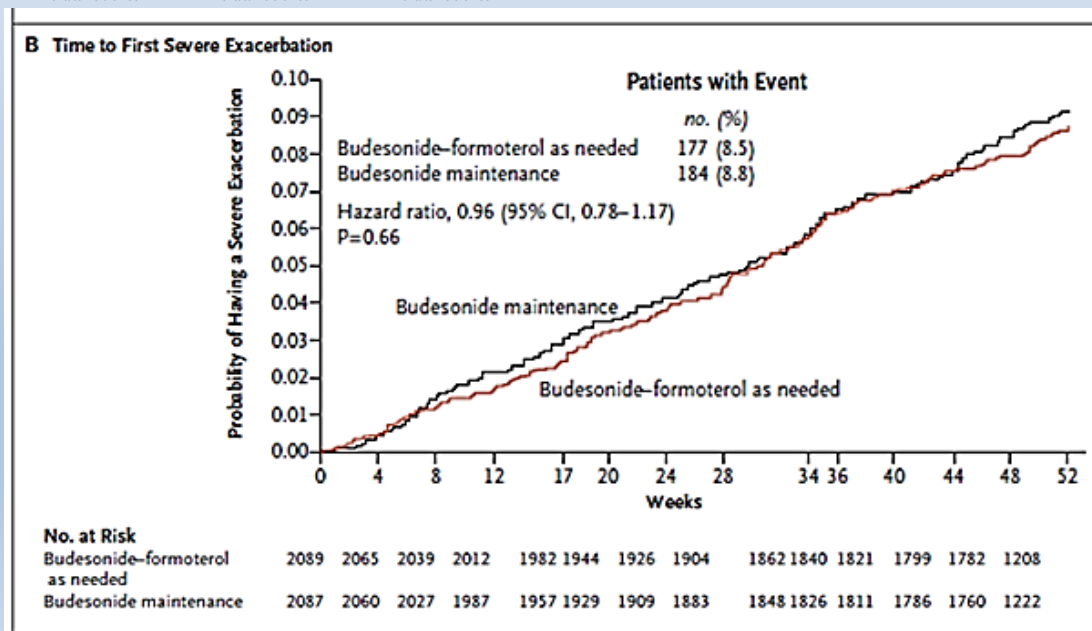
Estudo Sygma 2

Bateman et al. N Eng J Med 2018 378(20)



Avaliar se BUD/FOR de resgate era **NÃO INFERIOR** a BUD contínua

Desfecho primário: taxa anual e tempo até exacerbações



- **Não recomenda mais uso isolado de SABA para resgate no Step 1**
 - Essa decisão foi baseada nas evidências de maior risco de exacerbações graves com SABA isolado de resgate e que a adição de Clnal (mesmo intermitente) reduz significativamente esse risco.

- **Todos os adultos e adolescentes com asma devem receber Clnal em baixa dose:**
 - de acordo com sintomas (Clnal/formoterol ou Clnal/SABA para resgate)
 - e/ou Clnal contínuo, para reduzir o risco de exacerbações graves
 - Essa decisão é de caráter estratégico em nível populacional

Etapa 1 – racional para as alterações na GINA 2019



GINA Global Strategy for Asthma
Management and Prevention

E. Costa

Etapa 1 – Opções para controle

PREFERENCIAL: Clnal-formoterol dispositivo único se necessário (*off-label*)

■ Evidências

- Evidência indireta do estudo SYGMA 1 (BUD/FORM) de grande redução de exacerbações graves versus uso de SABA isolado em pacientes elegíveis para a etapa 2

(O'Byrne, NEJMed 2018)

Alternativa: Clnal em baixa dose sempre que o SABA for usado (*off-label*)

■ Evidências

- Evidências indiretas de estudos com pacientes elegíveis à etapa 2 de tratamento (BEST, TREXA, BASALT)

Clnal contínuo não é mais uma opção

- Alta probabilidade de baixa aderência

E. Costa

Etapa 2 – Racional para as mudanças na GINA 2019



GINA Global Strategy for Asthma
Management and Prevention

E. Costa

Etapa 2 – opções preferencias para controle



CInal em dose baixa contínuo + SABA se necessário

■ Evidências

- Várias evidências mostram que CInal em baixa dose reduz significativamente o risco de exacerbações graves, hospitalização e morte
(*Suissa, NEJMed 2000; Suissa, Thorax 2002; Pauwels, Lancet 2003; O'Byrne, AJRCCM 2001*)
- Exacerbações graves ocorrem mesmo em pacientes com sintomas ≤ 1 vez/semana
(*Reddel, Lancet 2017*)

CInal+formoterol se necessário (off-label)

■ Evidências com budesonida+formoterol

- Evidência direta de 2 estudos grandes da não inferioridade para prevenir exacerbações graves versus CInal contínuo + SABA
(*O'Byrne, NEJMed 2018, Bateman, NEJMed 2018*)
- Evidência direta de um dos estudo: redução de 64% de exacerbações graves versus SABA isolado
(*O'Byrne, NEJMed 2018*)

E. Costa

Etapa 2 – opção alternativa para controle



Cinal em baixa dose sempre que o SABA for usado (off-label)

- Evidências (inaladores único ou separados)
 - Dois ensaios clínicos (adultos / crianças-adolescentes) mostraram redução de exacerbações versus SABA-isolado
(Papi, NEJMed 2007 ; Martinez, Lancet 2011)
 - Três ensaios clínicos mostraram redução similar ou maior de exacerbações versus Cinal contínuo
(Papi, NEJMed 2007 ; Martinez, Lancet 2011, Calhoun, JAMA 2012)
- **Outra opção:** antagonista de leucotrienos = **menos efetivo para prevenir exacerbações**

Outras mudanças nas etapas 4-5 \geq 12 anos



GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention

E. Costa

Etapas 4 e 5 – opções para controle (≥ 12 anos)



■ Etapa 4

- Dose média de CInal associado ao LABA se usar SABA de resgate
- Considerar SLIT se rinite + asma alérgica e VEF $> 70\%$

■ Etapa 5

- Dose alta de CInal associado ao LABA se usar SABA de resgate
- Caracterização fenotípica para decisões terapêuticas
Escarro induzido, se disponível, é útil na asma grave
- Controladores além do CInal+LABA:
2018: Tiotrópio, anti-IgE, anti-IL5 e anti-IL5R ➡ 2019: anti-IL4R (EUA e UE)

E. Costa

Atualização GINA 2019

Crianças 6 -11 anos



GINA Global Strategy for Asthma
Management and Prevention

Crianças de 6 – 11 anos



■ Etapa 1

- Se optar por usar Cinal: Cinal dose baixa + SABA se necessário (evidência indireta)
Cinal dose baixa contínuo (2a opção)

■ Etapa 2

- **A medicação de controle preferencial é o Cinal em baixa dose**
- Outra opção para controle: Cinal baixa dose+SABA quando necessário
Apenas 1 estudo nessa faixa etária (*Martinez, Lancet 2011*)
- Manutenção e resgate com Cinal+formoterol nessa faixa etária reduziu em 70-79% as exacerbações *versus* Cinal ou Cinal+formoterol contínuo (*um estudo - Bisgaard, Chest 2006*)

Mais estudos são necessários

■ Etapa 3

- **Controladores preferenciais são baixa dose de Cinal-LABA e dose média de Cinal**
- Sem problemas de segurança do Cinal-LABA em crianças 4-11 anos
(*um estudo - Stempel, NEJMed 2017*)

■ Etapa 4

- Controle: dose média de Cinal-LABA e **encaminhamento ao especialista**

E. Costa

Doses de Clnal Adultos, Adolescentes e crianças de 6 a 11 anos

2018 Appendix = 2019



Inhaled corticosteroid	Adults and adolescents		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)*	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate(DPI)	100–250	>250–500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000
Inhaled corticosteroid	Children 6-11 years		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)*	100–200	>200–400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (nebulas)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclesonide (HFA)	80	>80-160	>160
Fluticasone propionate(DPI)	100–200	>200–400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100–200	>200–500	>500
Mometasone furoate	110	≥220–<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400–800	>800–1200	>1200

E. Costa

Outras modificações - GINA 2019



GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention

E. Costa

Outras mudanças na GINA 2019

- Novas estratégias para a “zona amarela” do plano de ação
 - Em ≥ 12 anos: **quadruplicar** a dose de Clnal reduziu a gravidade das exacerbações
(McKeever, NEJMed 2018)
 - O restante, para 6 a 11 anos = GINA 2018
- Asma em pré-escolares
 - **Encaminhamento precoce ao especialista na falha de resposta** à medicação de controle
 - Nas exacerbações o CE oral **não é recomendado em casa**, apenas no P.S.
 - Revisão após P.S. ou internação: em 1-2 dias úteis com revisão em 3-4 semanas

E. Costa

Doses de Clnal

Crianças menores 6 anos



2018 Appendix = 2019

Drug	Low daily dose (mcg) (age-group with adequate safety and effectiveness data)
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100 (ages ≥ 5 years)
Budesonide nebulized	500 (ages ≥ 1 year)
Fluticasone propionate (HFA)	100 (ages ≥ 4 years)
Mometasone furoate	110 (ages ≥ 4 years)
Budesonide pMDI + spacer	Not sufficiently studied in this age group
Ciclesonide	Not sufficiently studied in this age group
Triamcinolone acetonide	Not sufficiently studied in this age group

E. Costa

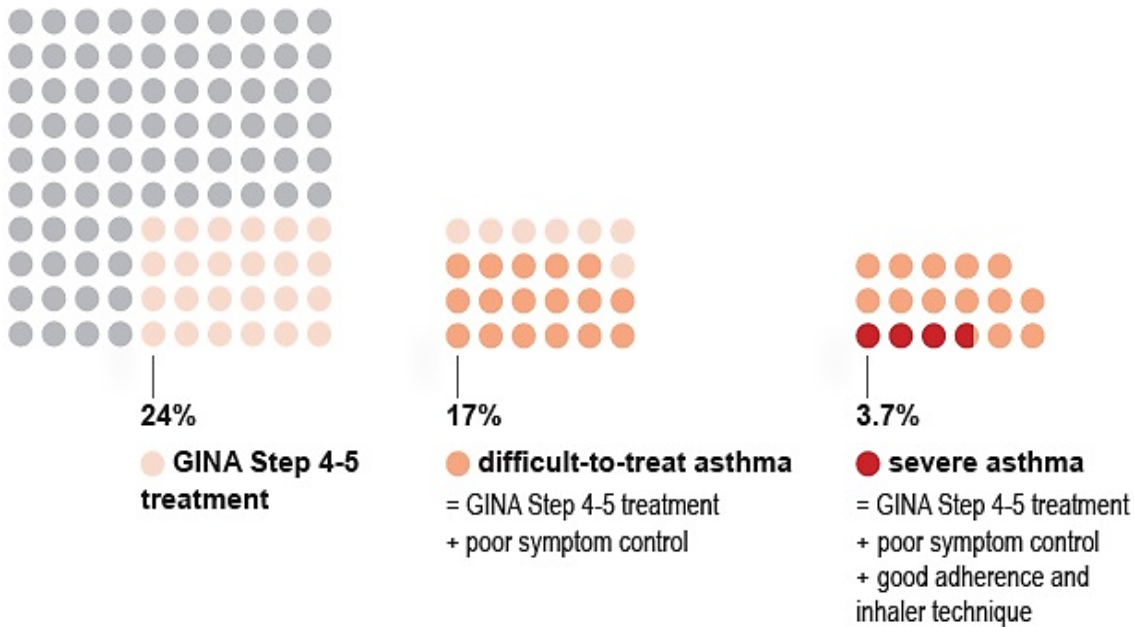
ASMA GRAVE E/OU DE DIFÍCIL CONTROLE

Etapas 4 → 5



2019

Box 1. What proportion of adults have difficult-to-treat or severe asthma?



These data are from a Dutch population survey of people ≥ 18 years with asthma²

E. Costa

Asma grave e/ou de difícil controle

Assess the severe asthma phenotype during high dose ICS treatment (or lowest possible dose of OCS)

Type 2 inflammation

Could patient have Type 2 airway inflammation?

- Blood eosinophils $\geq 150/\mu\text{l}$ and/or
- FeNO ≥ 20 ppb and/or
- Sputum eosinophils $\geq 2\%$, and/or
- Asthma is clinically allergen-driven and/or
- Need for maintenance OCS (Repeat blood eosinophils and FeNO up to 3x, on lowest possible OCS dose)

Note: these are not the criteria for add-on biologic therapy (see 6b)

yes

no

- Consider adherence tests
- Consider increasing the ICS dose for 3-6 months
- Consider AERD, ABPA, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, atopic dermatitis (clinical Type 2 phenotypes with specific add-on treatment)

Is add-on Type 2 biologic therapy available/affordable?

yes

no

If add-on Type 2 biologic therapy is NOT available/affordable

- Consider higher dose ICS, if not used
- Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, tiotropium, LMA/LTRA, macrolide*)
- Consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Stop ineffective add-on therapies

If no evidence of Type 2 inflammation:

- Review the basics: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, side-effects
- Avoid exposures (tobacco smoke, allergens, irritants)
- Consider investigations (if available and not done)
 - Sputum induction
 - High resolution chest CT
 - Bronchoscopy for alternative/additional diagnoses
- Consider add-on treatments
 - Trial of tiotropium or macrolide* (if not already tried)
 - Consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
 - Stop ineffective add-on therapies
- Consider bronchial thermoplasty (+ registry)

*Off-label

E. Costa

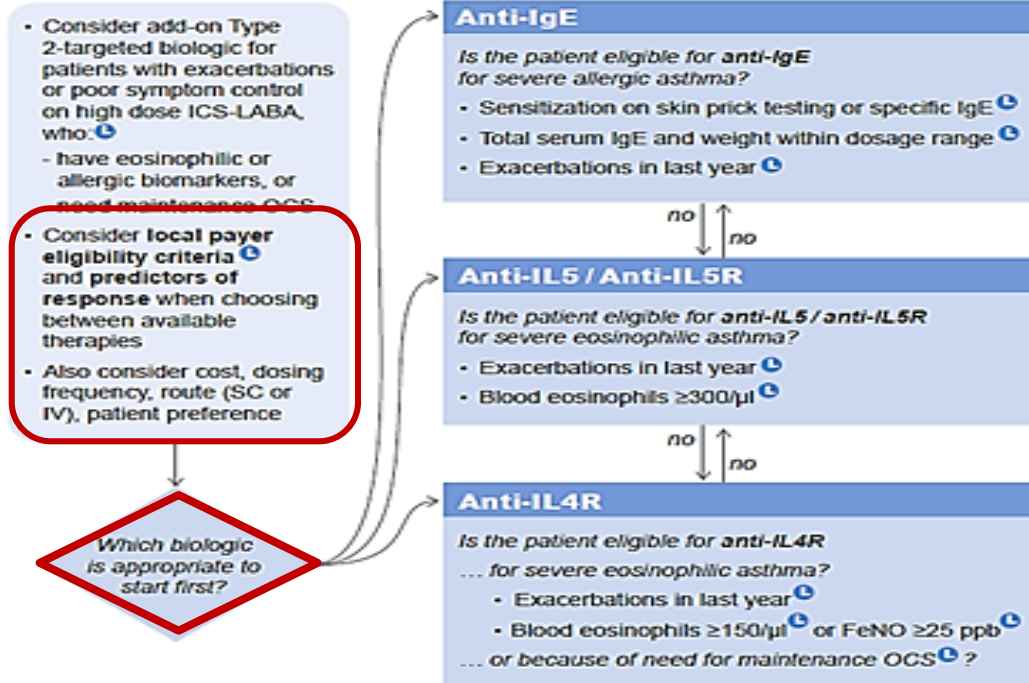
Asma grave e/ou DC

Etapa 5

SPECIALIST CARE; SEVERE ASTHMA CLINIC IF AVAILABLE

Assess and treat severe asthma phenotypes *cont'd*

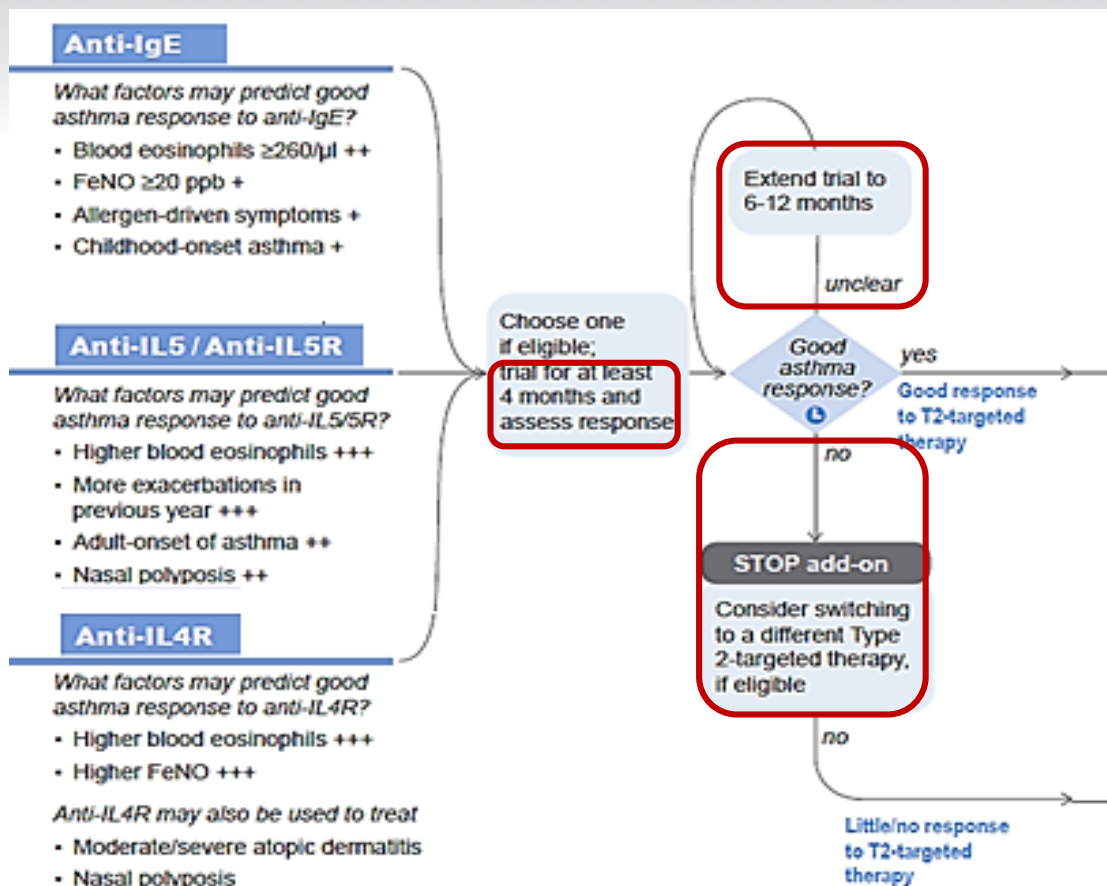
Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities)



E. Costa

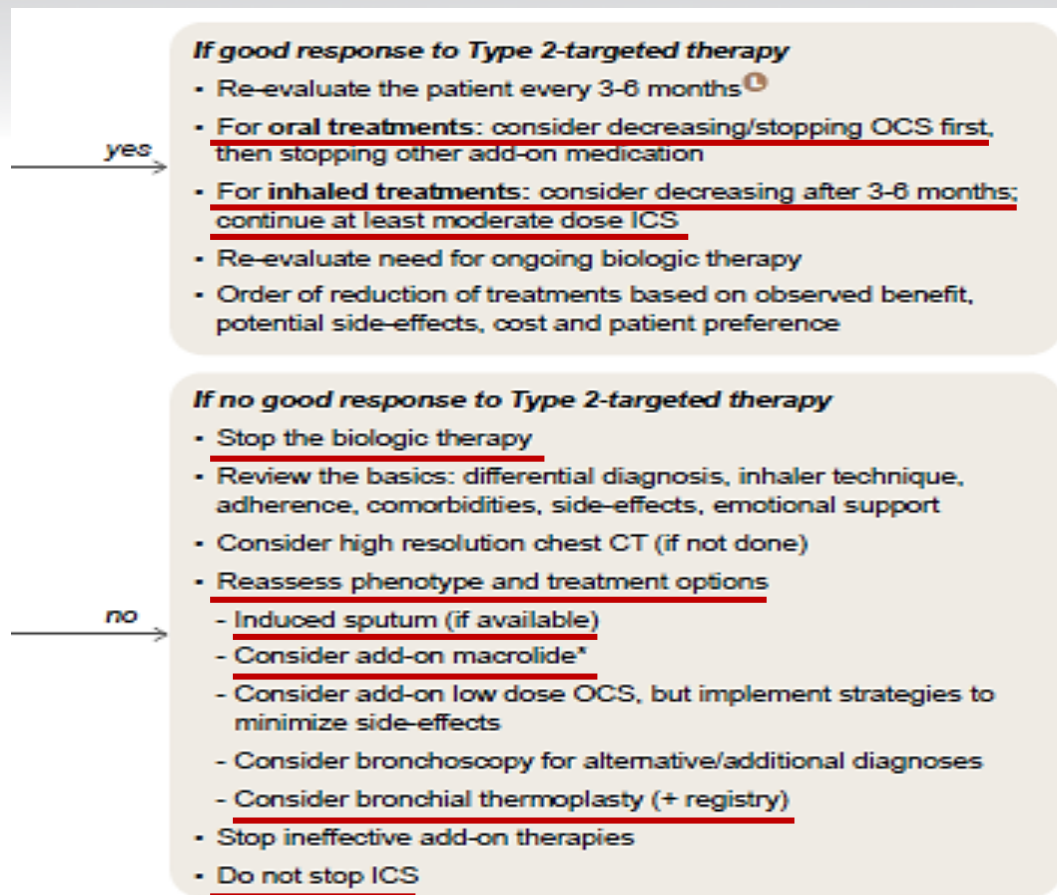
Asma grave e/ou DC

Etapas 5



Asma grave e/ou DC

Etapa 5



*Off-label

E. Costa

Em resumo



GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention

E. Costa

Como era: GINA 2018 crianças ≥ 6 anos e adultos



Etapa 1 para pacientes com sintomas ≤ 2 vezes por mês e sem fatores de risco para exacerbações graves

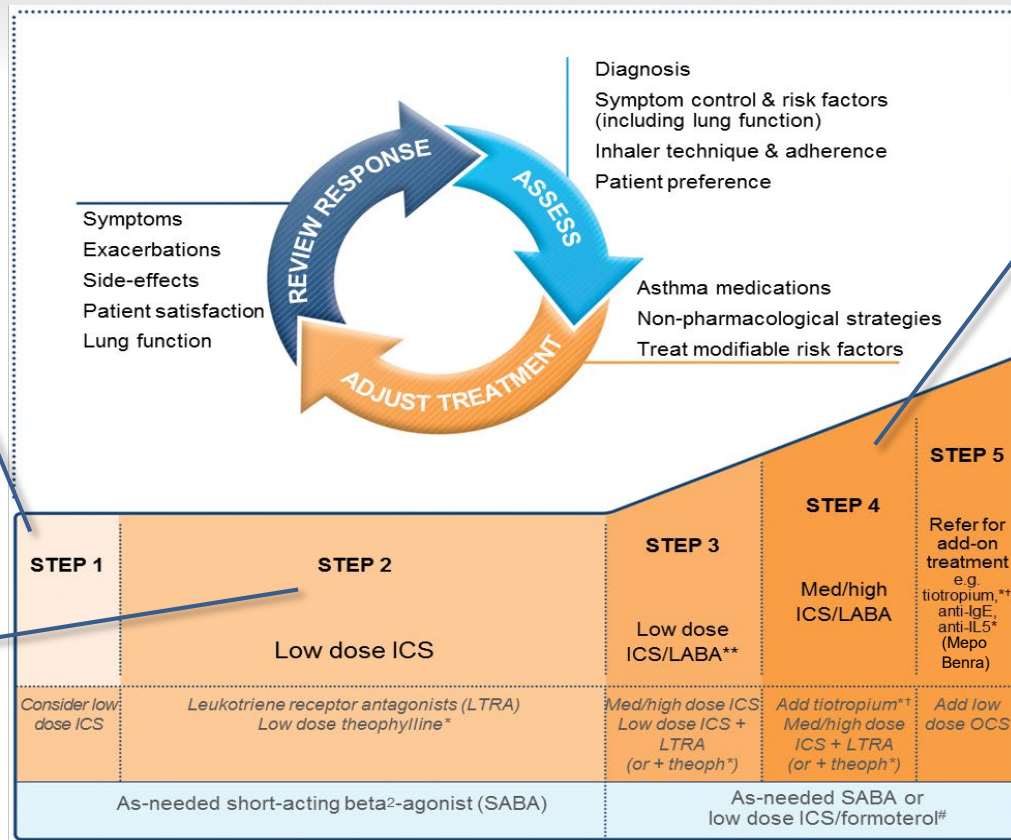
Sem medicação de controle como preferencial na etapa 1. Apenas uso de SABA de resgate.

Opção preferencial de controle na etapa 2: CInal dose baixa

PREFERRED CONTROLLER CHOICE

Other controller options

RELIEVER



Faixas de doses de CInal media a alta na etapa 4

*Not for children <12 years

**For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS

†For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

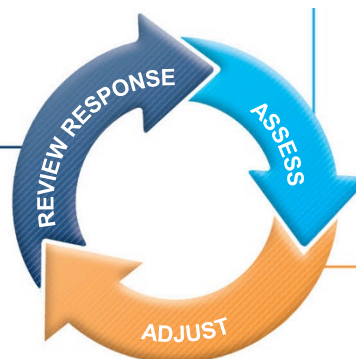
† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥ 12 years with a history of exacerbations

E. Costa

Como é agora: crianças 6 – 11 anos

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response



Asthma medication options:

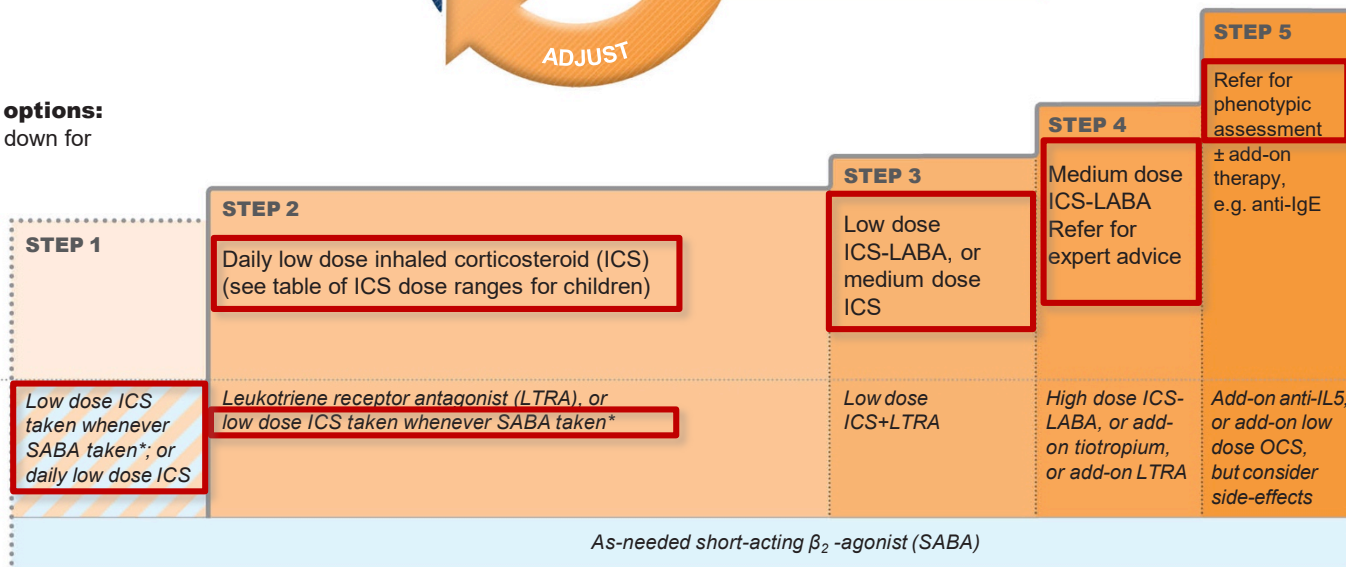
Adjust treatment up and down for individual child's needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

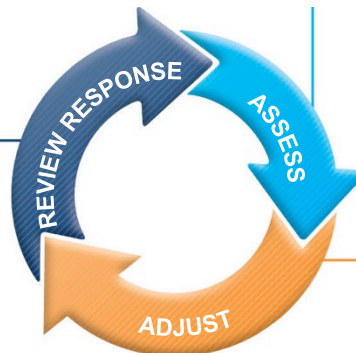
Other controller options

RELIEVER

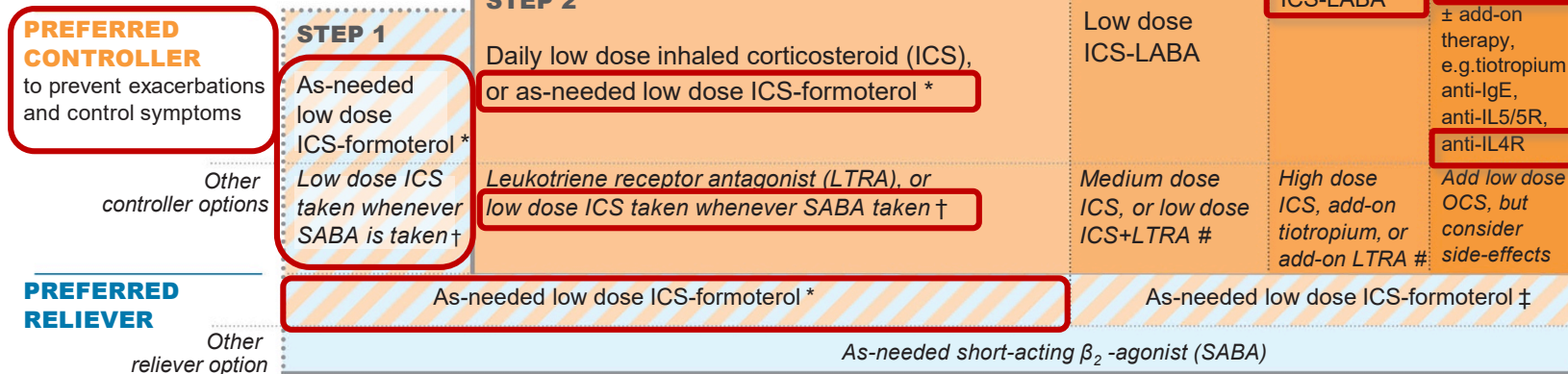


* Off-label; separate ICS and SABA inhalers; only one study in children

Assess, Adjust, Review response



Adjust treatment up and down for individual patient needs



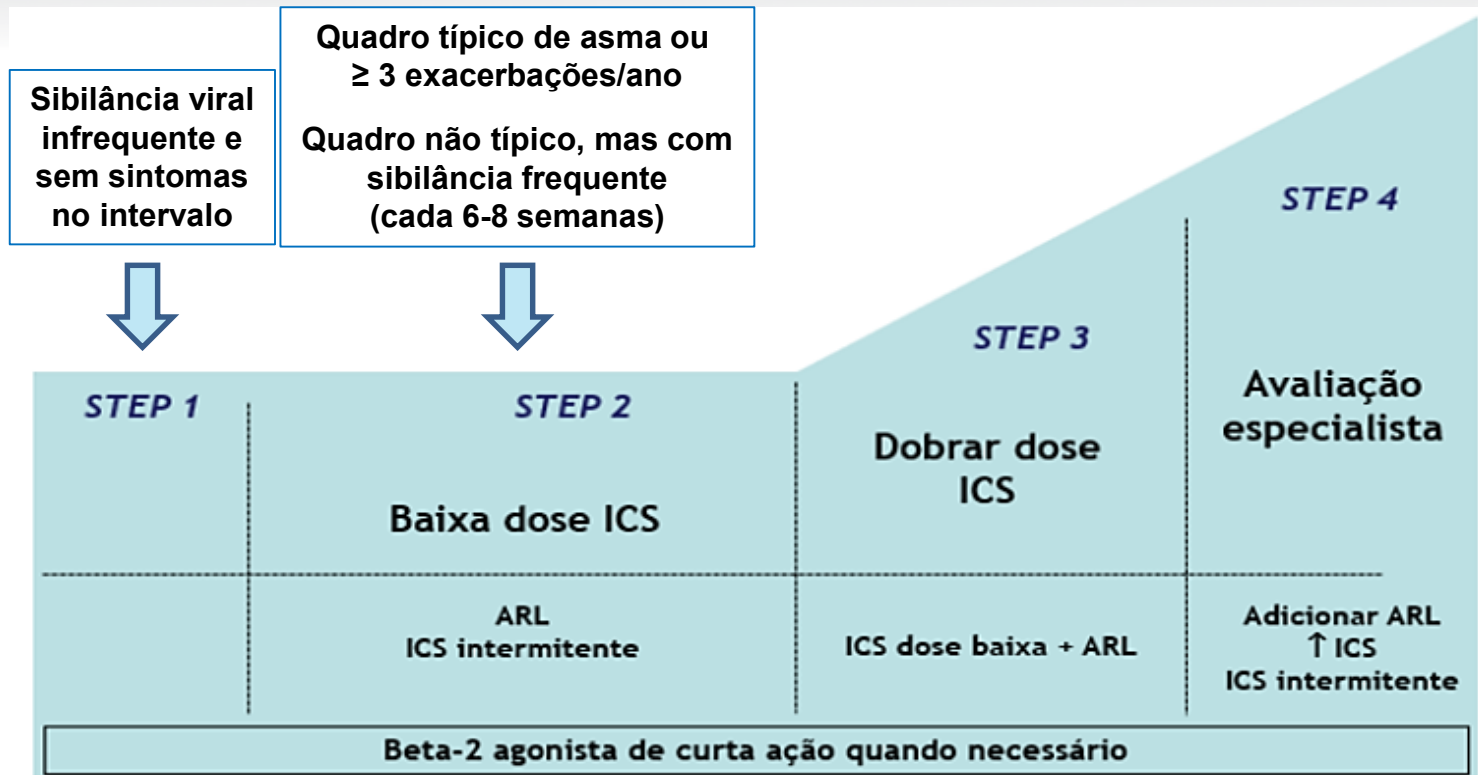
† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

E. Costa

Como continua: GINA 2018 crianças ≤ 5 anos



GINA guidelines, UpDate 2018 (available at www.ginasthma.org)

E. Costa



STOP for Asthma

WORLDASTHMADAY

MAY 7, 2019 | GINASTHMA.ORG/WAD | @GINASTHMA



Sintomas: **Avalie**

Tratamento: **Reposta**

Observar: **Avaliar sintomas**

Proceder: **Ajuste tratamento**



ASBAI

PARE PELA ASMA

DIAMUNDIALDAASMA

7 de Maio, 2019



Alergia e Imunologia



Piquet Carneiro
POLICLÍNICA

Serviço de Alergia e Imunologia Clínica

Dep. de Medicina Interna e Dep. de Pediatria

