Clinical year in review – asthma Prof Pascal Chanez

Nesta seção o Prof. Pascal Chanez apresentou uma gama variada de artigos publicados no último ano desde estudos mecanísticos relevantes para a compreensão da fisiopatologia da asma seguindo para estudos relacionados ao diagnóstico da asma e tratamento da asma leve e grave. Abaixo estão descritos sumariamente quatro dos oito artigos apresentados nesta seção. As referências dos demais artigos podem ser encontradas no final desta revisão.

Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemière C et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. JAMA. 2017;317(3):269-279.

OBJETIVO: Determinar se o diagnóstico clínico de asma pode ser descartado e as medicações interrompidas com segurança em adultos portadores de asma diagnosticada por médico, selecionados aleatoriamente da população geral.

DELINEAMENTO: Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico (10 cidades do Canadá). De 1026 participantes em potencial, 701 (68.3%) concordaram em participar do estudo. Todos os participantes foram avaliados com espirometria, monitoração dos sintomas e de pico de fluxo, e testes seriados de broncoprovocação com metacolina. Na ausência da evidência de diagnóstico objetivo de asma (espirometria ou teste de broncoprovocação positivo) a diminuição da dose de corticoide inalado (CI) foi feita a cada 4 semanas de acordo com critérios pré-estabelecidos e testes repetidos de broncoprovocação. Se o diagnóstico fosse confirmado em qualquer etapa a diminuição/retirada do tratamento era interrompida.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO: ≥ 18 anos, asma diagnosticada pelo menos há 5 anos, em tratamento de manutenção com CI, capazes de realizar espirometria. Exclusão: gestantes, amamentação, contraindicação para teste de broncoprovocação.

DESFECHOS PRIMÁRIOS: Proporção de participantes nos quais foi descartado o diagnóstico de asma atual, definido como participantes sem evidência de piora aguda dos sintomas da asma, obstrução reversível do fluxo aéreo, ou hiperresponsividade brônquica depois de ter todos os medicamentos para asma retirados e após um pneumologista estabelecer um diagnóstico alternativo para os sintomas.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS: Proporção de pacientes com diagnóstico com asma excluído após 12 meses e a proporção que tinha diagnóstico médico inicial correto.

RESULTADOS: o diagnóstico de asma atual foi excluído em 203 de 613participantes (31%). Doze participantes (2.0%) tinham doença cardíaca grave como causa dos sintomas. Após 12 meses de acompanhamento, 181 participantes continuaram sem evidências clínicas ou laboratoriais de asma.

CONCLUSÃO DOS AUTORES: Entre adultos com asma diagnosticada por médico, o diagnóstico de asma atual não pôde ser comfirmado em 33.1% daqueles que estavam usando medicação diária e cujo tratamento foi progressivamente diminuído e descontinuado. Isso sugere que em pacientes com diagnóstico médico de asma sem confirmação objetiva devem ter o diagnóstico reexaminado.

COMENTÁRIOS DO APRESENTADOR: Neste estudo Aaron et al. encontraram que uma em cada três pessoas com diagnóstico de asma não eram asmáticas. Isso destaca a importância da confirmação do diagnóstico e cabe ao especialista tomar as medidas necessárias para o diagnóstico de asma. Nestes casos e que a redução ou mesmo a retirada do medicamento pode ser fundamental na confirmação do diagnóstico de asma.

Bateman ED, Reddel HK, FitzGerald JM. As needed budesonide-formoterol in mild asthma. N Engl J Med. 2018;379(9):898.

OBJETIVO: Investigar se o uso de budesonida (BUD) + formoterol (FORM) usado conforme necessário em pacientes com asma leve é não inferior ao tratamento regular de manutenção com BUD em prevenção de exacerbações graves em pacientes com asma leve.

DELINEAMENTO: Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos envolvendo asmáticos portadores de asma leve e elegíveis para tratamento com CI. Os pacientes foram aleatoriamente alocados para receber placebo 2x/dia + BUD 200 μg + FORM 6 μg por demanda ou terapia de manutenção com BUD 200 μg com 2x/dia + terbutalina (0,5 mg) por demanda durante 52 semanas.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Pacientes com idade ≥ 12 anos, asma diagnosticada pelo menos há seis meses de acordo com critérios da GINA e elegíveis, na opinião do investigador, para a etapa 2 de tratamento da GINA (CI em dose baixa). A elegibilidade à etapa 2 do

tratamento foi definida como asma não controlada com o uso de broncodilatador por demanda ou asma controlada em uso de CI em dose baixa ou inibidor do receptor de leucotrieno associados a SABA de demanda.

DESFECHOS PRIMÁRIOS: não inferioridade do tratamento do estudo na prevenção de exacerbações graves, expressa como taxa anualizada.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS: diferenças entre os grupos em termos de sintomas [(avaliados de acordo com os escores do Questionário de Controle da Asma - 5 (ACQ-5) em uma escala de 0 (sem comprometimento) a 6 (comprometimento máximo) e qualidade de vida (AQLQ)].

RESULTADOS: os resultados do estudo demonstraram que que o uso de BUD 200 µg + FORM 6 µg por demanda não foi inferior ao uso regular de BUD 200 µg com 2x/dia no que se refere à prevenção de exacerbações graves da asma.

CONCLUSÃO DOS AUTORES: Embora BUD-FORM usado conforme necessário, em pacientes com asma leve, tenha resultado em menor controle dos sintomas do que terapia de manutenção com BUD, a estratégia por demanda foi similar (não inferior) no que se refere ao risco de exacerbações da asma, a um nível substancialmente inferior na dose de CI diariamente e sem a necessidade de terapia de manutenção 2x/dia.

COMENTÁRIOS DO APRESENTADOR: A investigação da terapia manutenção e resgate na asma leve por Bateman et al mostra a desconexão entre os sintomas diários (BUD diária melhor do que tratamento por demanda) e exacerbação (ambas as estratégias são as mesmas). A adesão foi boa nos grupos dois grupos.

Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-2496.

OBJETIVO: Estabelecer a eficácia e segurança do dipilumab, um anticorpo completamente humanizado anti-interleucina (IL) 4 e 13 no tratamento da asma não controlada.

DELINEAMENTO: Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de grupos paralelos. Os pacientes foram aleatoriamente alocados para receber injeções subcutâneas de dupilumab ou placebo por 52 semanas seguindo-se um período de follow-up de 12 semanas.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Idade ≥ 12 anos, portadores de asma diagnosticada pelo menos há um ano, não controlada (ACQ-5 de 1.5), em tratamento com dose media a alta de CI (equivalente a ≥500 μg de fluticasona/dia) + dois controladores e história de piora da no último ano resultando em uso de corticoide oral (CO) por pelo menos três dias, atendimento de emergência ou internação.

DESFECHOS PRIMÁRIOS: taxa anualizada de exacerbações graves de asma e mudança absoluta no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) pré broncodilatador.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS: taxa de exacerbações em pacientes com eosinófilos. Controle da asma e segurança do dipilumab também foram examinadas.

RESULTADOS: A taxa anualizada de exacerbações graves da asma foi significativamente menor com qualquer dose de dipilumab do que com placebo, sendo que o efeito foi maior nos pacientes com eosinófilos ≥ 300 e naqueles com FENO ≥ 50. A eficácia do dipilumab em melhorar sintoma e VEF_1 foi rápida com melhora significativa em 2 semanas. A diferença no aumento do o VEF_1 entre dipilumab e placebo foi de 0.14 litros. O efeito adverso mais comum foi reação no local da injeção (15.2% dipilumab versus 5.4% com placebo). Eosinofilia sanguínea > 3000 eosinófilos/mm^3 foi relatada como evento adverso em 52 pacientes (4,1%) que receberam dupilumab versus 4 pacientes em placebo (0.6%).

CONCLUSÃO DOS AUTORES: No presente estudo, os pacientes que receberam dipilumab tiveram taxas significativamente mais baixas de exacerbação da asma do que aqueles que receberam placebo, bem como melhor função pulmonar e controle da asma. Os maiores benefícios foram observados em pacientes com níveis basais mais elevados de eosinófilos.

COMENTÁRIOS DO APRESENTADOR: Neste estudo Castro mostra que o dupilumab diminui o risco de exacerbação em asmáticos, predominantemente naqueles eosinofílicos ou naqueles com aumento do FENO. O dupilumab, portanto, ainda requer ativação do T2. Acompanhamento em longo prazo é necessário e o efeito transitório do dipilumab no aumento dos eosinófilos no sangue não está claro.

Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485.

OBJETIVO: Estabelecer a eficácia do dipilumab em reduzir a necessidade do uso de CO sem alterar o controle da asma.

DELINEAMENTO: Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, fase 3. Pacientes completaram ajuste da dose de CO em um período de três a 10 semanas e então foram aleatoriamente alocados para receber dupilumab injeções subcutâneas ou placebo por 24 semanas. Durante o estudo a dose de CO foi progressivamente reduzida de acordo com um protocolo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Idade ≥ 12 anos, portadores de asma diagnosticada pelo menos há um ano, não controlada (ACQ-5 de 1.5), em tratamento regular com CO (5 a 35 mg/dia) nos últimos seis meses além de em tratamento com dose media a alta de CI (equivalente a ≥500 µg de fluticasona/dia) + dois controladores.

DESFECHOS: Percentual de redução na dose de CO. Taxa anualizada de exacerbações graves de asma.

RESULTADOS: Dipilumab reduziu significativamente a dose de CO quando comparada com placebo: -70.1% versus -41.9%, respectivamente. A taxa de exacerbações diminuiu em 59% e, naqueles pacientes com eosinófilos no sangue ≥ 300 a redução foi de 71%. Eosinofilia transitória >3000/mm^3 foi observada em 14% dos pacientes recebendo dupilumab.

CONCLUSÃO DOS AUTORES: No presente estudo, os pacientes que receberam dipilumab tiveram taxas significativamente mais baixas de exacerbação da asma do que aqueles que receberam placebo, bem como melhor função pulmonar e controle da asma. Os maiores benefícios foram observados em pacientes com níveis basais mais elevados de eosinófilos

COMENTÁRIOS DO APRESENTADOR: Rabe et al mostram dupilumab permite diminuir a dose de CO necessária para manter o controle da asma grave. Neste estudo 80% dos pacientes recebendo dupilumab comparado com apenas 50% daqueles recebendo placebo puderam ter redução de pelo menos 50% da dose de CO de uso contínuo. Entretanto, novamente o dupilumab foi associado com Eosinofilia sanguínea transitória.

O professor Chanez concluiu sua apresentação destacando a importância de estudos de vida real com biológicos na asma, abordagens personalizadas e reconhecimento de traços tratáveis e heterogeneidade da doença e que o tratamento da asma leve é crucial para prevenir o desenvolvimento da asma grave.

OUTROS ARTIGOS APRESENTADOS NESTA SEÇÃO

Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, Lashua A, Yu C et al. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. Science. 2018;360(6393).

Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune cell enhancer marks. Nat Genet. 2018;50(1):42-53.

Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S et al.Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. Eur Respir J. 2017;50(2).

Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. N Engl J Med. 2018; 378 (10): 891-901.