



Terapêuticas clássica e alternativa em ambulatório na asma grave

Ambulatory classic and alternative therapeutics for severe asthma

Dirceu Solé*

Resumo

Apesar dos avanços no tratamento da asma e da aquisição de novos fármacos ainda parcela significativa de pacientes apresentam formas graves da doença em quem o tratamento habitual geralmente é insuficiente. Neste artigo são revisadas as principais alternativas terapêuticas para o controle desses pacientes.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(3):123-126 asma, asma grave, anti-IgE, ciclosporina, metotrexato, sais de ouro

Apesar dos conhecimentos científicos, da aquisição de novos fármacos e dos esforços em melhorar os cuidados com a asma, amplamente difundidos na última década, a maioria dos pacientes não tem se beneficiado desses avanços ou mesmo têm atendimento básico. Por ser doença crônica, a asma tem impacto significativo sobre os pacientes, seus familiares e a sociedade. Embora não haja uma cura específica para a asma, o seu manuseio apropriado pode significar o seu controle, refletido em: a) atingir e manter sintomas controlados, b) prevenir exacerbações agudas, c) manter a função pulmonar normal ou o mais próximo do possível, d) manter atividades normais, inclusive exercícios, e) evitar efeitos adversos dos medicamentos para asma, f) prevenir o desenvolvimento de limitação irreversível ao fluxo aéreo, e e) prevenir mortalidade por asma¹.

Para atingir tais objetivos são necessários: a) educar o paciente a desenvolver parceria no seu tratamento, b) medir e monitorar a gravidade da asma pelo relato de sintomas e sempre que possível por medidas de função pulmonar, c) evitar a exposição aos fatores de risco, d) estabelecer planos de tratamento medicamentoso de longo termo, tanto para crianças quanto para adultos, e) estabelecer planos individuais de tratamento para exacerbações agudas, e f) promover seguimento regular¹.

No tratamento medicamentoso da asma persistente grave para crianças maiores de cinco anos e adultos, recomenda-se o uso de agentes β_2 agonistas de curta duração para o controle dos sintomas agudos, não mais do que três a quatro vezes ao dia. Como terapêutica de manutenção recomenda-se corticosteróides inalados (CEI) em dose elevada (acima de 1000 mcg/dia de dipropionato de beclometasona em dispositivo com CFC ou equivalente) associados a agente β_2 agonista de longa duração (salmeterol ou formoterol) ou a um ou mais dos seguintes: teofilina de liberação lenta, antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos, ou corticosteróides oral (prednisolona ou equivalente: 1 a 2 mg/kg/dia; máximo 60 mg/dia)¹. Em paci-

Abstract

Despite advances in the treatment of asthma and the acquisition of new medicines, a significant number of patients have severe forms of asthma whose habitual treatment generally is insufficient. In this article are revised the main alternative therapeutic options for the control of asthma in these patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(3):123-126 asthma, severe asthma, anti-IgE, cyclosporine, methotrexate, gold salts

entes menores de cinco anos a dose de CEI deve ser acima de 500 mcg/dia de DPB (CFC) ou equivalente, associados, se necessário, a um dos seguintes: teofilina de liberação lenta por via oral, ou β_2 agonistas de longa duração, ou antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos, e/ou corticosteróides orais (prednisolona ou equivalente: 1 a 2 mg/kg/dia)¹. Para crianças maiores de dois anos em quem os β_2 agonistas de longa duração inalados não têm uso permitido, o bambuterol é uma alternativa terapêutica. Por ser pró-droga de agente β_2 agonista de curta duração, atua apenas após sua transformação em terbutalino, o que ocorre em duas horas após a sua administração oral e se mantém por aproximadamente 24 horas, e lhe garante ação semelhante aos agentes β_2 agonistas de longa duração. A comprovação de maior risco de mortes ou exacerbações agudas graves de asma durante o uso continuado de agentes β_2 agonistas de longa duração inalado, fez com que o FDA emitisse um alerta sobre esses fármacos, reservando-os à prescrição e monitoramento seriado dos pacientes que os utilizam, restringindo o seu uso às populações em que foram avaliados, ou seja, maiores de doze anos²⁻⁴.

O emprego do hidrofluoroalcano (HFA) como propelente dos aerossóis dosimetrados possibilitou a geração de partículas com menor diâmetro que são liberadas destes dispositivos, maior deposição dos fármacos nas vias aéreas inferiores e com maior risco de efeitos adversos, desse modo as doses anteriormente estabelecidas tendo-se o CFC como propelente, devem ser reduzidas à metade quando o propelente for o HFA¹. Além disso, a aquisição da ciclosonida, CEI sob a forma de pró-droga e que é ativada localmente nos pulmões, permitiu que a porção de droga não ativada seja eliminada não aumentando a sua biodisponibilidade e reduzindo a chance de efeitos adversos.

Alguns pacientes apresentam formas de asma dependentes de corticosteróides orais, neles é recomendado o emprego do esquema de administração em dias alternados com o intuito de reduzir-se os efeitos colaterais⁵. Nessa situação recomenda-se o emprego dos corticosteróides de

* Professor Titular, Livre-Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

vida média intermediária (prednisona, prednisolona, deflazacorte, metil-prednisolona). Se mesmo assim não for possível estabelecer-se controle, os pacientes deverão ser mantidos com a menor dose diária capaz de mantê-los controlados⁶.

É imprescindível que em todas as reavaliações clínicas dos pacientes, as técnicas inalatórias sejam revistas, pois a utilização inadequada desses dispositivos é uma das principais causas de fracasso no controle desses pacientes. Nos extremos da vida, crianças e pacientes idosos o emprego de espaçadores deve ser cogitado¹.

Além do tratamento medicamentoso, a educação do paciente é importante no sentido de reduzir a sua exposição a agentes desencadeantes e/ou irritantes, bem como sobre o uso adequado de medicamentos de alívio entre outros. Mais recentemente, tem sido recomendado que esses pacientes sejam vacinados contra a influenza, anualmente, embora seja questionada a proteção efetiva na redução de exacerbações de asma¹.

Tratamentos alternativos

Várias medicações têm sido utilizadas em associação aos corticosteróides (CE) com o intuito de permitirem a redução da dose destes e a manutenção do seu efeito: poupadoras de CE. Entre elas destacam-se: imunoglobulina intravenosa, metotrexato, ciclosporina, antibióticos macrolídeos e a anti-IgE.

No tratamento da asma grave, a **imunoglobulina intravenosa (IGIV)** tem sido indicada a pacientes com asma grave persistente associada a imunodeficiências predominantemente humorais (como tratamento de reposição) e aos com asma corticodependente. Vários mecanismos imunomoduladores, ainda não esclarecidos, têm sido postulados para justificar o efeito poupador de CE associado ao seu uso. Inibição da diferenciação das células B em células produtoras de anticorpos, neutralização de alérgenos por anticorpos IgG alérgeno-específicos presentes na IGIV, presença de anticorpos anti-idiotipo, e redução de linfócitos CD3+, CD4+ e CD25+ ativadas têm sido alguns desses mecanismos aventados⁷. A dose a ser administrada é alta, não estabelecida, e pode atingir até 2 g/kg de peso corporal a intervalos mensais.

Embora os estudos iniciais fossem animadores outros não documentaram efeitos benéficos. Estudo randomizado, multicêntrico e duplo-cego, controlado com albumina humana como placebo, em pacientes com asma grave corticodependente tratados com IGIV (1 a 2 g/kg/mês) por sete meses não documentou melhora clínica significante entre os ativamente tratados. Além disso, frequência elevada de efeitos adversos (meningite asséptica) ocorreu entre os tratados com IGIV⁸.

O **metotrexato (MTX)**, antagonista do ácido fólico tem ação antiinflamatória quando administrado em doses baixas. Após administração oral tem absorção dose-dependente que sofre influência da alimentação. Sua excreção é predominantemente renal e cerca de 90% é eliminado em 24 horas. Algumas drogas interferem com a sua farmacocinética: probenecide, diuréticos, antiinflamatórios não-hormonais, salicilatos, sulfá e ácido úrico⁹.

O efeito poupador de CE do MTX na asma foi observado acidentalmente ao tratar-se paciente com psoríase e asma grave corticodependente. O mecanismo responsável pela ação antiinflamatória não é conhecido. Redução da ação da interleucina (IL)-1 *in vitro*, aumento da produção de IL-2, inibição da liberação de histamina por basófilos, redução da quimiotaxia de neutrófilos induzida por leucotrieno B4 e complemento, maior sensibilidade dos linfócitos aos efeitos inibitórios dos CE, são alguns dos mecanismos propostos. Entretanto, o número de linfócitos B, T e de células NK, os níveis de imunoglobulinas, a fagocitose e morte bacteriana intracelular não são afetados^{9,10}.

A eficácia do MTX em pacientes com asma corticodependente tem-se revelado variável. Em adultos, revisão sistemática documentou pequeno efeito poupador de CE questionando-se a capacidade desta modesta redução em evitar ou minimizar os efeitos adversos decorrentes do tratamento prolongado com CE oral¹⁰.

Em crianças os estudos com MTX são escassos e a maioria deles limita-se a um número reduzido de pacientes¹¹. As observações têm sido similares às do adulto.

A dose do MTX não é padronizada. Recomenda-se 10 mg/m² de superfície corporal/semana ou por outros 0,06 mg/kg/semana (máximo de 25 mg) administrados por via oral e em tomada única. Para os pacientes que apresentam desconforto gástrico após a ingestão oral de MTX, recomenda-se administrá-lo em dois dias consecutivos.

Náuseas, vômitos, dor abdominal são os principais efeitos colaterais do MTX em baixas doses. Pancitopenia, fibrose hepática, cirrose e fibrose pulmonar são efeitos tóxicos que podem ocorrer em pacientes em tratamento por longo período⁹.

A ação antiinflamatória dos **sais de ouro** tem sido documentada em pacientes com artrite reumatóide. Os mecanismos pelos quais a ação antiinflamatória dos sais de ouro ocorre ainda são desconhecidos. Eles inibem enzimas lisossomiais, diminuem a fagocitose por macrófagos e neutrófilos, inativam C1, diminuem a produção de prostaglandinas e diminuem a reatividade de linfócitos. Além disso, inibem a liberação de mediadores por basófilos e mastócitos pulmonares mediada por IgE. De administração semanal (25 a 50 mg por via parenteral) tem como principais efeitos adversos: rash pruriginoso que pode levar à esfoliação, hematúria e proteinúria, raramente síndrome nefrótica, leucopenia, trombocitopenia, ulcerações orais e diarreia.

Meta-análise de estudos que utilizaram sais de ouro com total de 376 pacientes com asma grave corticodependente documentou pequeno efeito poupador de CE, sem análise da função pulmonar. Segundo os autores, as modificações observadas foram pequenas e provavelmente com significância clínica limitada. Pelos efeitos colaterais e a necessidade de monitoramento o uso de sais de ouro como poupador de CE não deve ser recomendado¹².

Derivada do *Tolypocycladium inflatum* a **ciclosporina A (CsA)** é um decapeptídeo cíclico efetivo na prevenção da rejeição de transplantes e tem se mostrado efetiva em várias doenças inflamatórias (psoríase, líquen plano, síndrome nefrótica, e artrite reumatóide). A CsA inibe células inflamatórias, principalmente linfócitos T (CD4) assim como eosinófilos e mastócitos. Esta ação decorre da sua ligação a proteínas presentes no citosol, por exemplo a ciclofilina, que estão envolvidas na regulação de proteíno-quinases, fosfolipase A2 e outras. A CsA liga-se a fatores transcricionais pró-inflamatórios tais como o ativador da proteína 3 (AP3) e o fator nuclear (NFkB). Além disso, bloqueia o receptor de membrana para IL-1 e a produção de citocinas: IL-2, IL-4, IL-5, TNF α . Inibe a liberação de histamina e de leucotrieno C4 e bloqueia a quimiotaxia de neutrófilos assim como a fase tardia da reação alérgica. Empregada na dose de 5 mg/kg/dia por via oral, tem como principais efeitos adversos: nefrotoxicidade, hipertensão, hirsutismo e hipertrofia gengival¹³.

Revisão sistemática avaliou três estudos duplo-cegos e controlados por placebo em 106 pacientes com asma grave corticodependente e observou redução discreta da dose de CE oral utilizada. Não foi possível avaliar outros parâmetros. Concluíram os autores que as mudanças decorrentes do uso da CsA são discretas e de importância clínica questionável e por conta dos efeitos adversos dela decorrentes não a recomendam como medicamento de uso rotineiro em pacientes com asma dependente de CE orais. Desse modo, segundo os autores, não há evidências suficientes que permitam recomendar a CsA como agente poupador de CE em

pacientes com asma grave corticodependente. Em pediatria os estudos são raros e limitam-se a casuísticas pequenas¹⁴.

Os **macrolídeos** são antibióticos largamente utilizados no tratamento de várias enfermidades infecciosas incluindo as do trato respiratório. Há evidências de terem ação anti-inflamatória, revelada por diminuição da hiperreatividade brônquica associada à inflamação eosinofílica¹⁵. A troleandomicina em combinação à metilprednisolona foi o primeiro a revelar a ação poupadora de CE, que posteriormente verificou-se com os outros componentes dessa família dos macrolídeos: a eritromicina, a roxitromicina e a claritromicina¹⁶.

Estudos *in vivo* e *in vitro*, em humanos e animais, demonstraram ser os macrolídeos capazes de: suprimir a produção de citocinas (IL-5, IL-8, IL-6 e GM-CSF), inibir a adesão de neutrófilos às células epiteliais, migração de neutrófilos às vias aéreas, e da secreção de muco às vias aéreas. Além disso, os macrolídeos são efetivos no controle da infecção crônica por *Chlamydia pneumoniae*, agente envolvido na manutenção da asma crônica¹⁵.

Análise sistemática identificou entre 95 estudos selecionados apenas 5 (537 pacientes) que preencheram todos os critérios para análise e permitiram aos autores concluir que a insuficiência de dados não lhes permitia opinar a favor ou contra o uso de macrolídeos no tratamento de pacientes com asma corticodependente¹⁷.

A **azatioprina** é um anti-metabolito imunossupressor empregado na prevenção da rejeição de transplantes. Seu mecanismo imunossupressor ainda não está esclarecido, mas sabe-se ser capaz de suprimir a resposta imune celular. É metabolizada a mercaptopurina e em uso associado ao alopurinol a dose empregada deve ser reduzida. A ação antiinflamatória da azatioprina tem sido sugerida pela inibição da síntese de prostaglandinas e do tráfego de neutrófilo ao tecido inflamado. O seu uso induz: linfopenia, redução do número de linfócitos B e T, supressão da síntese de anticorpos, inibição irreversível da reação mista de linfócitos e depleção no número de células natural killer (NK)¹⁸.

Como principais efeitos adversos destaca-se a mielossupressão e reações de hipersensibilidade (mal estar, tonturas, vômitos, febre, dores musculares intensas, arritmias, hipotensão e nefrite intersticial) que exigem a sua interrupção imediata. Análise sistemática identificou dois estudos duplo-cegos controlados por placebo com 23 pacientes com asma corticodependente não concluiu favoravelmente ao emprego da azatioprina como agente poupador de CE oral¹⁸.

A **anti-IgE** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado (IgG1) (rhuMAb-E25) que se une à IgE livre circulante e impede a sua fixação aos receptores de alta afinidade presentes em mastócitos e basófilos. Também denominado de Omalizumabe tem sido recomendado a pacientes com formas graves de asma, corticodependentes ou não. O nível sérico de IgE total é fator limitante para o uso de Omalizumabe (<700 UI/mL). A dose prescrita tem sido 0,016 mg/kg/IgE (UI/mL) administrada a cada duas ou quatro semanas por via subcutânea. O tratamento com Omalizumabe tem se mostrado seguro e bem tolerado tanto em crianças quanto em adultos com asma. Urticária sistêmica de leve intensidade foi referida por 3,4 % e 1,4% dos pacientes pediátricos e adultos tratados. Todos esses episódios foram de intensidade leve¹⁹.

Em pacientes com asma alérgica, moderada a grave, o emprego de Omalizumabe se acompanhou de melhora da qualidade de vida, quer de intensidade moderada quanto intensa²⁰. Em meta-análise recente, reavaliaram-se 15 estudos realizados em pacientes com asma e tratados com Omalizumabe (N=3143) comparados a placebo. Documentou-se redução significativa dos níveis de IgE sérica livre entre os ativamente tratados, bem como redução signifi-

cante das doses de CEI (cerca de 120 mcg/dia) entre os tratados com Omalizumabe em comparação aos com placebo. Além disso, houve aumento significativo do número de pacientes que conseguiram reduzir em mais de 50% ou mesmo descontinuar a dose de CI. Houve redução significativa do número de exacerbações agudas mesmo entre os em tratamento com CI, nos tratados com Omalizumabe. A anti-IgE foi bem tolerada e os efeitos adversos foram limitados ao local de aplicação. Apesar disso, estudos em população pediátrica ainda são necessários²¹.

Outros tratamentos

Ainda em fase experimental, alguns esquemas de tratamento têm sido postulados. Os anticorpos monoclonais a receptores específicos e a citocinas, envolvidos na gênese e na manutenção da inflamação alérgica têm sido objeto de estudos. Além dos anticorpos anti-IL-4, anti-IL-5, a IL-12 e do interferon-gama os mais avaliados até o momento os antagonistas de mediadores, principalmente dos receptores muscarínicos, também tem sido alvo de pesquisas.

Até o presente momento, meta-análises realizadas para avaliar a contribuição da homeopatia e da acupuntura no tratamento da asma não têm observado subsídios para a sua recomendação.

Referências

- [GINAWorkshop05Clean[1].pdf] in www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=60 acessado em 20/04/2006
- FDA Public Health Advisory – Serevent diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair diskus (fluticasone propionate & salmeterol xinafoate inhalation powder) Foradil aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder): <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm> (acessado em 28 de Março de 2006).
- Bisgaard H, Szefer S. Long-acting β_2 agonists and pediatric asthma. *Lancet* 2006; 367: 286-8.
- Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists – An urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005; 353: 2637-9
- Ledford DK – Treatment of steroid-resistant asthma. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1996, 16: 777-796.
- Spahn JD, Covar R – Steroid-resistant asthma. *Immunol Allergy Clin N Amer* 2001; 21: 569-88.
- Spahn JD, Leung DYM, Chan MTS, Szefer SJ, Gelfand EW – Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 421-6.
- Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S et al - A-multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999, 91: 126-33.
- Warner JO, Naspitz CK, Rizzo MC. Management of chronic asthma in children between 5 and 18 years of age. In Naspitz CK, Szefer SJ, Tinkelman DG, Warner JO (ed), *Martin Dunitz*, 2001, p 149-88.
- Davies H, Olson L, Gibson P – Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD00391.
- Solé D, Costa-Carvalho BT, Soares FJP, Rullo VV, Naspitz CK – Methotrexate in the treatment of corticoiddependent asthmatic children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996, 6: 126-30.
- Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD002985.
- Corren ME, Rosenthal M, Bush A – The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. *Arch Dis Child* 1997; 77: 522-23.
- Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM, Walters EH, Jones PW. Cyclosporine as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2), CD002993.
- Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Gibson PG – Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002997.
- Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Troleandomycin as an oral corticosteroid steroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2): CD002987.

17. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20; (3): CD002997.
18. Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1): CD003270.
19. Arshad SH, Babu KS, Holgate ST – Anti-IgE therapy in asthma and allergy. Martin Dunitz, UK, 2001, p67.
20. Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby J, Revicki DA. Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 316-26.
21. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson T, Walters E. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19; (2): CD003559.

Correspondência
Rua dos Otonis 725 - Vila Clementino
04025-002 - São Paulo - SP
e-mail: alergia.reumato@terra.com.br