



ARTIGO DE REVISÃO

Evolução dos pacientes asmáticos após a suspensão da corticoterapia inalatória

Outcome of asthmatic patients after cessation of inhaled corticosteroids

Maria T. M. Fonseca¹, Paulo A. M. Camargos²

Resumo

Objetivo: O corticóide inalatório é o medicamento de escolha para o tratamento da asma persistente. Apesar de ser largamente utilizado há mais de 20 anos, pouco tem sido descrito a respeito da evolução dos pacientes após a suspensão da medicação. O objetivo deste trabalho é rever os artigos publicados sobre a evolução dos pacientes asmáticos e os riscos de recidivas, após a suspensão da corticoterapia inalatória, realizados tanto em crianças como em adultos.

Método: Foi feita pesquisa bibliográfica, utilizando as seguintes palavras-chave: “*asthma* e *symptom free*” ou *outcome* ou *withdraw treatment* ou *clinical remission*”.

Resultados: Todos os trabalhos apontaram na mesma direção: a melhora obtida com o tratamento de pacientes asmáticos com o uso de corticóides por via inalatória é evidente e significativa quando comparada com placebo, porém a melhora não é permanente, tendendo a ocorrer piora dos sintomas e retorno das provas de função pulmonar e da hiperresponsividade brônquica aos níveis anteriores ao tratamento, na maioria dos casos. Essa piora, porém não ocorreu em todos os pacientes, sendo que alguns persistiam assintomáticos ao término do período de acompanhamento que, de maneira geral, foi muito curto.

Conclusões: Até o momento, é difícil prever o perfil do paciente que permanecerá assintomático por tempo mais prolongado. Ainda não estão bem definidos quais serão os marcadores úteis para avaliação do risco de recidivas ao término do tratamento.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(6):233-242
asma, tratamento de manutenção, corticosteróide inalado, evolução clínica.

Abstract

Objective: Inhaled corticosteroid is the treatment of choice for persistent asthma. Although it has been used for more than 20 years, little is known about the outcome of the patients after cessation of therapy. The aim of this article is to review the literature about the outcome of asthmatic patients (children and adults), and the risk of relapse after the cessation of therapy.

Methods: The literature search has been done using the following key words: “*asthma* and *symptom free*” or “*outcome*” or “*withdraw treatment*” or “*clinical remission*”.

Results: The improvement of the patients obtained with the use of inhaled corticosteroids is very important and significant, but it is not permanent, with a trend to occur deterioration in symptoms, pulmonary functions and bronchial hyperreactivity to the same level prior to the treatment. Most of the patients, but not all of them deteriorate after a cessation of the treatment. Some patients kept on being well controlled at the end of follow-up period, which was, in general, very short.

Conclusions: At the moment, is not possible to predict which patient will remain symptom-free and those that will deteriorate. So far, it has not been clearly defined which markers are useful in evaluating the risk of relapse, at the end of the treatment.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(6):233-242
asthma, outcome, cessation treatment, inhaled corticosteroids.

Introdução

Asma é a doença crônica mais comum na infância. Trata-se de uma doença multifatorial, complexa e difícil de ser estudada. A prevalência dos sintomas na criança varia de 0 a 30% nas diferentes populações, sendo estimada em 4,1% a 28% no Brasil¹.

Nos últimos 40 anos, ocorreram mudanças importantes na sua epidemiologia, com relatos de aumento de incidência, prevalência e gravidade em todo o mundo, embora com variações regionais. Ao mesmo tempo, o conhecimento sobre a doença aumentou muito, pelos estudos de lavado broncoalveolar, biópsia brônquica, função pulmonar e reatividade brônquica a estímulos diversos. Com o reconhecimento da natureza inflamatória da doença, foi preconizado o tratamento com drogas antiinflamatórias, sendo o corticóide, por via inalatória, um marco na terapêutica da doença.

Apesar destes grandes avanços, questões importantes permanecem sem respostas. Em particular no campo da pediatria, o diagnóstico da doença ainda é muitas vezes difícil de ser estabelecido, uma vez que as crianças pequenas podem apresentar sibilância durante infecções respiratórias como consequência de calibre diminuído das vias aéreas, vindo a apresentar melhora dos sintomas com o crescimento. Além disto, elas não conseguem fazer as provas funcionais rotineiras, sendo o diagnóstico baseado fundamentalmente em dados clínicos e resposta à terapêutica instituída².

Ainda não é bem determinado qual é o melhor momento para se iniciar a terapêutica com corticóide inalatório (CI). Vários trabalhos sugerem que a introdução precoce proporciona melhor recuperação da função pulmonar (VEF₁) que a introdução tardia², porém o que é “precoce”? O GINA – Global Strategy for Asthma Management and Prevention, documento elaborado pelo National Heart, Lung and Blood Institute e World Health Association³, em sua revisão de 2002, preconiza que o tratamento deva ser instituído nas crianças com asma “persistente”, o que implica no acompanhamento da criança por algum tempo para se conseguir fazer esta classificação.

Por outro lado, a duração do tratamento também não é bem estabelecida, assim como também não está claro qual é o melhor momento para se suspender a medicação, uma vez ocorrido o con-

trole dos sintomas⁴. Novamente, o GINA preconiza a redução gradual da medicação, sempre que a criança apresentar controle da doença pelo período de três meses, porém quando são avaliados os inúmeros trabalhos publicados a respeito do tratamento da asma, observa-se que não existe um padrão para a suspensão da medicação, com os critérios de retirada variando enormemente entre os autores. Esta dificuldade é admitida por Van der Molen e Kerstjen⁵ que, em editorial intitulado *Starting inhaled corticosteroids in asthma: when, how high, and how long*, reconhecem que a duração do tratamento permanece como uma incógnita.

Vários estudos foram publicados sobre a história natural da doença, alguns com acompanhamento de até 42 anos, muitos retrospectivos e alguns prospectivos. A maioria deles mostra uma tendência a melhora dos sintomas com o crescimento da criança o que, porém não ocorre em todos os casos. Mostram também que grande parte dos adultos asmáticos teve o início dos seus sintomas na infância. Estes estudos foram iniciados em um período em que os corticóides inalatórios e os outros novos medicamentos ainda não eram disponíveis^{6,7}, o que dificulta ainda mais a sua interpretação. Os efeitos do tratamento na evolução de uma doença, que tem prognóstico favorável na maioria dos casos, mas que pode ser grave e limitante em outros, ainda são incertos. Permanece pois, uma questão de fundamental importância: se a história natural da doença pode ser modificada favoravelmente pelo uso de CI^{8,9}.

A evolução dos pacientes após a interrupção do tratamento com CI ainda é pouco estudada. Alguns estudos mostram que pouco tempo após a suspensão do CI ocorre piora clínica, funcional e da hiperresponsividade brônquica a estímulos (HRB), embora alguns pacientes permaneçam assintomáticos por períodos longos. Como diferenciar os pacientes que evoluirão favoravelmente daqueles em risco de recidivas permanece sendo um desafio.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre os trabalhos publicados sobre a evolução e do risco de recidivas dos pacientes asmáticos, após a suspensão da corticoterapia inalatória, realizados tanto em crianças como em adultos.

Método

Foi realizada pesquisa no MEDLINE, MEDSCAPE, HIGHWIRE e LILACS, utilizando as seguintes palavras-chave: “*asthma and symptom free or outcome or withdraw treatment or clinical remission*”. Foram incluídos os artigos em que os autores acompanharam pacientes asmáticos durante e após a suspensão do tratamento com CI e avaliaram a ocorrência de recidiva de sintomas, ou piora de provas funcionais. Também foram incluídos os artigos que avaliaram marcadores clínicos e fatores de risco associados à ocorrência de recidivas.

O presente artigo de revisão enfocou a evolução dos pacientes após a suspensão da medicação, embora muitas vezes esta análise não tenha sido o objetivo principal dos autores. Os trabalhos que avaliaram pacientes após a suspensão do tratamento para asma, mas que não especificaram se este tratamento tinha sido com CI, não foram incluídos.

Resultados

Avaliação dos efeitos do uso e da retirada do corticóide inalatório

Neste primeiro grupo de trabalhos, vários autores analisaram os sintomas clínicos, a função pulmonar e a HRB a estímulos diversos (concentração da dose provocativa que produz queda de 20% do fluxo espiratório de primeiro segundo – VEF₁), durante o uso e a suspensão do CI, comparando com outras medicações e todos foram controlados com placebo.

Bel *et al*¹⁰ avaliaram 25 adultos asmáticos com o objetivo de verificar se o tratamento com drogas antiinflamatórias poderia modular a HRB. Durante quatro meses, os pacientes foram medicados com nedocromil, dipropionato de beclometasona (DPB), na dose de 400mcg e placebo. Os efeitos estudados foram os sintomas clínicos, VEF₁ e a HRB à metacolina, antes do início, ao final e dois meses após a interrupção do tratamento. Concluíram que tanto o nedocromil como o DPB diminuíam significativamente a HRB à metacolina. As alterações do VEF₁ em relação ao período pré-tratamento foram significativas para a budesonida em relação ao placebo, mas não do nedocromil ao placebo. Os sintomas clínicos re-

duziram-se com o uso de ambas as drogas (nedocromil, p=0,02 e DPB, p=0,04). Observaram, porém que a melhora dos sintomas clínicos, do VEF₁, e da HRB não se manteve após a suspensão da medicação, com retorno, no período de quatro semanas para os dois primeiros e de oito semanas para o último, aos níveis encontrados antes do início do tratamento, em todos os pacientes. Este estudo foi realizado em adultos e abordou uma faixa etária muito ampla, variando de adolescentes (17 anos) a idosos (68 anos), cujo tempo de doença, embora não descrito, com certeza era muito variável. A duração muito curta do tratamento pode ter propiciado a piora dos pacientes após a suspensão da medicação.

Vathenen *et al*¹¹ randomizaram 40 adultos com asma leve ou moderada para avaliar a responsividade brônquica à histamina e os níveis de VEF₁ ao longo do tratamento de seis semanas com budesonida e placebo, e duas semanas após o término do tratamento. O uso da budesonida, quando comparado ao placebo, acarretou aumento no VEF₁ e redução progressiva da HRB à histamina. Uma semana após o término do tratamento, tanto VEF₁ como valores de PD₂₀, retornaram a níveis similares ao placebo. Este trabalho demonstrou que os efeitos benéficos do CI já são observados a partir das primeiras doses da medicação. Assim como no trabalho anterior, o número de pacientes foi pequeno e o tratamento foi realizado por período curto, o que pode justificar a piora dos pacientes após a sua suspensão.

Juniper *et al*¹², após observarem que um ano de uso regular de budesonida produzia melhora significativa na HRB e nos sintomas clínicos, avaliaram se estas melhoras eram mantidas após redução ou suspensão da budesonida. Distribuíram 28 pacientes adultos, que tinham usado budesonida durante um ano, para manter a dose, reduzi-la à metade ou mudar para placebo. Estes pacientes foram reavaliados após seis semanas e novamente após três meses. Os autores observaram que as melhoras obtidas (na HRB e na redução da necessidade de uso de broncodilatadores) persistiram por pelo menos três meses. A partir de então, os sintomas tenderam a piorar e os dados espirométricos começaram a deteriorar em alguns pacientes (dois em oito no grupo placebo, e três em seis no grupo com redução da dose de CI). Na comparação entre os dois grupos, manutenção do CI e

redução da dose ou suspensão, tanto a piora clínica como funcional foram significativas ($p=0,056$ e $p=0,002$ respectivamente). Os fatores preditivos do risco de deterioração após a suspensão da budesonida foram a magnitude da melhora da HRB durante o tratamento e o seu nível ao final de um ano de tratamento. Neste estudo em que o CI foi utilizado por um período bem maior que nos trabalhos já citados, as melhoras obtidas com o tratamento foram mais duradouras. Embora a amostra tenha sido pequena, assim como o tempo de acompanhamento após a suspensão, os autores já observaram que nem todos os pacientes pioraram, alguns permanecendo assintomáticos.

Waalkens *et al*¹³ acompanharam 28 crianças pelo período de seis meses, após 28 a 36 meses de tratamento contínuo com salbutamol e budesonida. Destas, oito persistiram usando budesonida e nas outras 20 a budesonida foi substituída por placebo. Todas mantiveram o uso contínuo de salbutamol. Os pontos avaliados foram a HRB, VEF₁, pico do fluxo expiratório (PFE) e sintomas. As crianças que mantiveram o tratamento com budesonida permaneceram estáveis, já o grupo que a interrompeu apresentou aumento da HRB e piora dos sintomas. Mesmo as cinco crianças que estavam em completa remissão durante seis meses antes da suspensão da medicação, apresentaram piora da HRB tão rapidamente como aquelas que ainda estavam sintomáticas. Este foi o primeiro trabalho identificado realizado em crianças, o tempo de tratamento foi prolongado, porém o número de crianças acompanhadas após a suspensão foi pequeno. Um questionamento dos próprios autores em relação a este trabalho, é que as crianças persistiram usando salbutamol continuamente após a suspensão da budesonida, o que pode ter interferido na sua evolução (HRB e clínica).

Em outro estudo multicêntrico¹⁴ adultos, com asma diagnosticada há menos de um ano, foram tratados com budesonida (1200 mcg/dia), ou com terbutalina pelo período de dois anos, com melhora significativa dos sintomas e da função pulmonar apenas nos pacientes que utilizaram CI. Entre os pacientes que utilizaram budesonida, 37 foram então randomizados para reduzir a dose da budesonida para 400 mcg ou para utilizar placebo e acompanhados por mais um ano. Já 37 pacientes que haviam utilizado terbutalina, passaram a usar

budesonida na dose de 1200 mcg. O tratamento com doses reduzidas de CI foi suficiente para manter as melhoras obtidas, na HRB, em 74% dos pacientes. No grupo placebo, as melhoras foram mantidas em apenas 33% dos pacientes. As diferenças entre os dois grupos foram significativas: VEF₁, HRB à histamina, PFE. Os pacientes que tinham utilizado terbutalina e que passaram a usar CI após dois anos também melhoraram, embora a melhora alcançada tenha sido menor que a obtida pelos que utilizaram CI desde o início. Este trabalho sugere que a introdução do CI deva ser precoce em relação ao início dos sintomas, porém 77% dos pacientes que foram tratados precocemente e por tempo prolongado, apresentaram piora clínica e funcional após a suspensão da medicação.

Magnussen¹⁵ avaliou 24 pacientes adultos que apresentavam sintomas de asma há pelo menos dois anos e que estavam estáveis. Estes pacientes foram tratados com doses elevadas de beclometasona (2000 mcg) e salbutamol (800 mcg), durante quatro semanas. Após este período os pacientes foram randomizados para manter a medicação ou para substituir o CI por placebo durante seis semanas. Os pacientes do grupo placebo apresentaram piora significativa da função pulmonar (VEF₁) e da HRB, ao final do acompanhamento, já os pacientes que mantiveram o uso do CI mantiveram-se bem. Concluiu que os pacientes em tratamento em longo prazo com CI e que apresentaram alto grau de HRB, tendem a apresentar deterioração dos sintomas pouco tempo após a interrupção do CI. Este trabalho é semelhante ao realizado por Bel *et al*¹⁰, com diferença na dose do CI. Os resultados encontrados foram similares, ou seja, a melhora obtida com o tratamento com CI não se manteve após a suspensão.

Com o objetivo de avaliar o efeito de baixas doses de DPB Fahy e Boushey¹⁶, randomizaram 24 adultos com asma leve ou moderada, para usar DPB ou placebo, pelo período de quatro semanas. O grupo que utilizou DPB apresentou melhora significativa no VEF₁, nos sintomas e no PFE. Não houve diferença significativa em relação a marcadores inflamatórios (porcentagem de eosinófilos e ECP no escarro induzido). Observaram também que as melhoras obtidas no grupo que utilizou DPB, em relação ao VEF₁, PFE e necessidade de uso de beta2 agonistas, deterioraram

uma semana após a interrupção do tratamento. Este trabalho é compatível ao de Magnussem¹⁵ e ao Bel *et al*¹⁰, com a diferença de que nele foram utilizadas baixas doses de CI. Novamente foram encontrados resultados similares de piora após a suspensão da medicação.

Em estudo multicêntrico¹⁷ 1041 crianças com asma leve a moderada foram randomizadas para utilizar budesonida (200 mcg/dia), nedocromil ou placebo, pelo período de quatro a seis anos. O benefício da budesonida em relação à função pulmonar (VEF₁ após broncodilatador) foi evidente após um ano de tratamento, porém não o foi após quatro anos. A HRB melhorou nos três grupos ao final de quatro a seis anos, sendo esta melhora significativamente maior com a budesonida que com o placebo. Quatro meses após a suspensão da medicação, o grupo que utilizou budesonida apresentou piora da responsividade brônquica, retornando a níveis similares aos do grupo que utilizou placebo. Concluiu-se que o uso de budesonida ou de nedocromil não é melhor em longo prazo, que o uso do placebo em termos de função pulmonar, nas crianças com asma leve a moderada. A budesonida melhora a HRB e promove melhor controle clínico da asma em relação ao placebo, porém este benefício não se mantém após a suspensão da medicação. Este estudo difere dos anteriores pelo maior tamanho da amostra e pela maior duração do tratamento. O achado, de que a função pulmonar não foi melhor, em longo prazo, com o uso de CI do que com o uso do placebo, surpreende e poderia ser justificado pelo fato de que as crianças, quando iniciaram o tratamento com CI, já apresentavam sintomas, em média, há cinco anos. Por outro lado, os resultados encontrados de piora clínica e da HRB, após suspensão do CI ao final de tratamento de quatro a seis anos, foram similares aos de outros autores que utilizaram o CI por períodos mais curtos. Estes resultados parecem indicar que a piora clínica pode ocorrer independentemente da maior ou menor duração do tratamento.

Todos os trabalhos acima relacionados foram prospectivos, controlados com placebo, e apontaram na mesma direção: a melhora dos pacientes asmáticos, clínica e funcional, obtida com o uso de corticóides por via inalatória foi evidente, e significativa quando comparada com placebo. Contudo, em todos os estudos esta melhora não

foi permanente, tendendo a ocorrer piora dos sintomas e retorno das provas de função pulmonar e HRB aos níveis anteriores ao tratamento, na maioria dos pacientes, embora alguns tenham permanecido assintomáticos até o término do período de acompanhamento, que de maneira geral, foi muito curto.

A tabela 1 apresenta um sumário dos estudos sobre a evolução dos pacientes após a suspensão do CI, em relação aos sintomas, função pulmonar e hiperresponsividade brônquica.

Avaliação de marcadores do risco de recidivas após a suspensão do CI

Um segundo grupo de estudos teve como objetivo verificar se existem marcadores, clínicos, funcionais ou laboratoriais, úteis na definição do momento adequado para a suspensão da medicação e/ou na avaliação do risco de recorrência dos sintomas após a suspensão do tratamento com CI.

Marabini *et al*¹⁸, com o objetivo de avaliar se a normalização da HRB pode ser utilizada como indicador para a suspensão do tratamento com corticóide inalado, estudaram 18 adultos com asma persistente leve, tratados com CI por 3 a 36 meses e estáveis no momento do início do estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos, com e sem HRB. Uma frequência similar de exacerbações da asma foi observada nos dois grupos, durante três semanas após a retirada do CI. Nenhum dos parâmetros observados: atopia, duração do tratamento e dose do CI utilizada, função pulmonar ou reatividade brônquica no momento do diagnóstico foi útil para avaliar se ocorreria ou não exacerbação da asma após a retirada do CI. O número de pacientes foi pequeno neste estudo e com faixa etária muito ampla, variando de 11 a 63 anos. Apesar disto, trouxe contribuição importante ao observar que a presença, ou não, de HRB no final do tratamento, não foi útil para avaliar o risco de recidiva dos sintomas.

Procurando verificar se a medida da proteína catiônica eosinofílica sérica (PCE) é útil na monitorização da atividade da asma e no manejo do CI, Bahçeciler *et al*⁴, acompanharam 16 crianças asmáticas pelo período de doze semanas após a suspensão do tratamento com CI. Oito crianças apresentaram recidiva dos sintomas, sendo necessário reiniciar o tratamento. Estas foram comparadas com o grupo de oito crianças que perma-

neceram assintomáticas. Os valores de PCE, porcentagem de pacientes com valores elevados de PCE ($p=0,5$), duração dos sintomas ao momento

da admissão da criança ($p=0,878$) e atopia ($p=0,5$) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

Tabela 1 – Sumário dos estudos que avaliaram a suspensão do tratamento com CI.

Autor	Faixa etária	Nº pacientes	Duração tratamento	Acompanhamento pós-tratamento	Evolução após a suspensão do CI
Bel ¹⁰	Adulto	31	4 m	2 m	Clínica, VEF ₁ e HRB – Retorno aos níveis pré-tratamento.
Vathenen ¹¹	Adulto	40	6 sem	2 sem	VEF ₁ e PD ₂₀ – Retorno aos níveis pré-tratamento
Juniper ¹²	Adulto	28	12 m	3 m	Melhora mantida durante 3 m. Após, alguns pacientes pioram.
Haahtela ¹⁴	Adulto	37	2 anos	1 ano	Piora clínica, VEF ₁ e HRB em 77% dos pacientes.
Waalkens ¹³	Criança	28	28-36 m	6 m	Piora clínica e HRB.
Magnussen ¹⁵	Adulto	24	4 sem	6 sem	Piora clínica, VEF ₁ e HRB.
Fahy ¹⁶	Adulto	24	4 sem	4 sem	Piora clínica, VEF ₁ e HRB.
CAMP ¹⁷	Criança	1041	4-6 anos	4 m	Piora HRB.

HRB – hiperresponsividade brônquica

VEF₁ – volume expiratório forçado de 1º segundo

PD₂₀ – concentração da dose provocativa que produz queda de 20% do VEF₁

CI – corticóide inalatório

Lonkvist *et al*¹⁸ avaliaram crianças com asma leve a moderada, em uso de budesonida e assintomáticas há pelo menos três meses. As crianças foram divididas entre dois grupos, para continuar com o uso da budesonida (16 crianças) ou para substituí-la por placebo (17 crianças). Um grupo de 16 crianças sadias foi utilizado como controle. Estas crianças foram então acompanhadas pelo período de quatro meses, sendo que, 29% das crianças do grupo placebo e 62% das que continuaram o tratamento permaneceram assintomáticas. Os autores observaram que o número de eosinófilos no sangue periférico assim como o nível sérico das proteínas eosinofílicas, aumentou significativamente no grupo que interrompeu a corticoterapia inalatória. As crianças do grupo place-

bo, que permaneceram assintomáticas, apresentavam menos eosinófilos no sangue periférico e níveis mais baixos de EPO e EPC (RR=0,37, 0,48 e 0,37 respectivamente, $p=0,05$ para todos), no início do acompanhamento, comparadas àquelas que recidivaram. Concluíram que estes marcadores podem ser utilizados para estimar o risco, a curto prazo de deterioração da asma.

O mesmo grupo de Bahçeciler²⁰ analisou se a concentração da proteína eosinofílica urinária (PEUX), a função pulmonar e a HRB seriam parâmetros úteis na avaliação do risco de recorrência dos sintomas após a suspensão do tratamento com CI. Acompanharam, durante 8-12 semanas, 40 crianças que haviam usado budesonida por 2,5 a 52 meses e que tiveram a medicação

suspensa por estarem assintomáticas. Dezenove crianças tiveram que recomeçar o tratamento com CI devido à piora dos sintomas. Os autores compararam os dois grupos: dos pacientes que permaneceram assintomáticos e dos que recidivaram, em relação à idade do início dos sintomas, duração do tratamento com CI, período assintomático antes da interrupção da profilaxia. Não foi observada diferença significativa entre a idade do início dos sintomas e duração do tratamento. Já o período assintomático, antes da suspensão da medicação, foi significativamente maior no grupo de crianças que permaneceu assintomático: oito^{1,5-13} meses, comparado ao grupo que recidivou: quatro²⁻¹⁰ meses. Embora as concentrações de PEUX tenham aumentado e os parâmetros funcionais

(VEF₁, FEF_{25-75%} e PFE) diminuído significativamente dois a três meses após a interrupção do CI, eles não diferiram de maneira significativa entre os dois grupos. O estudo sugere que um período assintomático mais prolongado antes da suspensão do tratamento com CI diminui o risco de recidivas.

Um resultado divergente encontrado foi em relação à PCE, que Lonkvist considerou como um marcador adequado para o risco de recidivas após a suspensão do CI, ao contrário dos resultados encontrados por Bahçeciler⁴.

A tabela 2 faz uma síntese dos estudos sobre marcadores e fatores de risco para recidiva dos sintomas após a suspensão do CI.

Tabela 2 – Sumário dos trabalhos que avaliaram marcadores e fatores de risco de recidivas após a suspensão da corticoterapia inalatória.

Autor	Idade (anos)	Amostra	Acompanhamento após suspensão CI	Marcadores	Conclusões
Marabini ¹⁸	11-63	18	3 sem	- Atopia - Duração tratamento - Função pulmonar - HRB	Nenhum foi marcador adequado
Lonkvist ¹⁹	9-16	33	4 m	- Eosinófilos no sangue - PEC e PEO, soro e urina	Marcadores adequados
Bahçeciler ⁴	1-16	16	3 m	- PEC no soro - Duração da doença - Teste cutâneo - IgE	Não foram marcadores adequados
Bahçeciler ²⁰	6-12	40	2-3 m	- Idade início dos sintomas - Duração do tratamento - Duração da remissão clínica - PEUX - Função pulmonar - HRB	Único marcador adequado: duração do período assintomático antes da suspensão

HRB – hiperresponsividade brônquica

CI – corticóide inalatório

PEC – proteína eosinofílica catiônica sérica

PEUX – proteína eosinofílica urinária X

Von Schayck *et al*²¹, com o objetivo de determinar se o tratamento com CI pode ser descontinuado quando a asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se estabilizam, acompanharam, durante um ano, 14 adultos asmáticos, após

a suspensão do tratamento de dois anos com CI. Observaram que os valores de VEF₁, PC₂₀, PFE matinal, presença de sintomas e frequência de exacerbações não diferiram daqueles obtidos durante os dois anos de tratamento com beclometa-

sona. Apenas a variação semanal do PFE aumentou. Concluíram que é possível a interrupção do tratamento com CI em alguns pacientes, após dois anos de tratamento regular com CI. Tratou-se, porém de estudo não controlado, realizado com número muito pequeno de pacientes, em que foram avaliadas conjuntamente duas doenças de etiologia e prognóstico diferentes entre si.

Koh *et al*²² avaliaram se a HRB de adolescentes asmáticos assintomáticos, é reduzida pelo tratamento prolongado com CI. Randomizaram 37 adolescentes com HRB e remissão da asma há dois anos (sem sintomas e sem medicação), para usar budesonida ou placebo, pelo período de nove meses. Um outro grupo paralelo constituído de 19 adolescentes sintomáticos, também utilizou budesonida pelo mesmo período. PC₂₀ foi medido antes e a cada três meses durante o tratamento. O PC₂₀ inicial era semelhante nos três grupos. Não houve mudança significativa do PC₂₀ em qualquer dos dois grupos (budesonida e placebo). Já os adolescentes sintomáticos apresentaram aumento significativo do PC₂₀, após o uso de budesonida (comparado aos dois grupos: budesonida e placebo). Os autores concluíram que o uso de budesonida por nove meses, em adolescentes asmáticos em remissão, não causa melhora significativa da HRB. Os resultados deste estudo sugerem que não existe benefício em tratar a HRB, com CI, em pacientes assintomáticos, ou seja, o CI reduz a HRB apenas nos pacientes asmáticos com sintomas.

No único estudo realizado no Brasil que foi identificado, Ibiapina *et al*²³, com o objetivo de estimar o período de tempo mínimo do uso de CI necessário à obtenção da remissão de sintomas por oito meses na asma persistente, avaliaram 93 crianças, atendidas em serviço de referência de pneumologia pediátrica, com asma persistente moderada ou grave. A terapêutica antiinflamatória foi iniciada após cinco anos de idade em 73,1% dos indivíduos. A mediana do tempo mínimo de uso de CI anterior ao período de remissão de oito meses foi de 14 meses. A regressão linear múltipla mostrou que a maior duração do tratamento esteve associada exclusivamente à gravidade da doença. Observaram que 14 das 93 crianças (15,1%) que tiveram a medicação suspensa por estar em remissão apresentaram recaídas após o

período de observação necessitando reinício da terapêutica antiinflamatória.

Considerações finais

A maior parte dos estudos disponíveis sobre a história natural da asma teve início antes que corticóide por via inalatória fosse disponível e utilizado com segurança. O número de trabalhos que avaliam os pacientes após a suspensão do tratamento com CI é escasso, sendo a evolução clínica destes pacientes pouco conhecida. Uma questão intrigante é por que alguns pacientes apresentam recidivas e outros não. Não se sabe se essas recidivas seriam relacionadas a características próprias de cada paciente ou a aspectos do tratamento, como por exemplo, ao momento da introdução, duração e momento da sua suspensão.

Em praticamente todos os estudos analisados, a taxa de recidiva dos sintomas foi elevada. A análise destes estudos foi dificultada, uma vez que o método utilizado foi bastante diverso. Em alguns deles, mas não em todos, a amostra estudada foi pequena, a duração do tratamento curta, assim como o período de acompanhamento após a suspensão da medicação. A gravidade da doença também foi bastante variável, com pacientes recrutados por anúncios ou provenientes de clínicas gerais ou de serviços de referência em pneumologia. A faixa etária nos estudos também variou bastante, sendo que, às vezes, englobavam desde crianças até idosos. Na maioria deles não foi possível determinar o tempo de doença antes da instituição do tratamento, ou seja, se poderia ter sido considerado como um tratamento “precoce” ou não.

Apesar destas limitações, os resultados encontrados são de maneira geral homogêneos, sugerindo que:

- 1 - O corticóide, por via inalatória, é, sem dúvida, o medicamento mais eficaz para o tratamento da asma, com melhora significativa dos sintomas clínicos, da função pulmonar e da reatividade brônquica e conseqüente melhora da qualidade de vida do paciente.
- 2 - Esta melhora não se mantém ao longo do tempo, havendo recidiva dos sintomas, retorno da função pulmonar e da responsividade brônquica aos níveis pré-tratamento, após a suspensão da medicação. Isto, porém não ocorre em to-

dos os pacientes, sendo que alguns se mantêm assintomáticos por tempo mais prolongado.

- 3 - Os pacientes asmáticos, mesmo quando assintomáticos, podem persistir apresentando HRB. O uso de CI não parece trazer benefícios ao paciente asmático, assintomático, com HRB.
- 4 - Não está bem determinado qual é o melhor momento para a suspensão da medicação. É possível que a manutenção do CI por tempo mais prolongado, após a melhora dos sintomas, diminua o risco de recidivas após a suspensão.
- 5 - Até o momento, é difícil prever qual paciente permanecerá assintomático por tempo mais prolongado. Ainda não estão bem definidos quais os marcadores úteis para avaliação do risco de recidivas, ao término do tratamento.
- 6 - Embora não seja claro se o uso de CI é capaz de modificar a evolução da função pulmonar, a longo prazo, de crianças com asma leve a moderada, a melhora da qualidade de vida dos pacientes, durante o seu uso, é inquestionável.

Referências bibliográficas

1. Mallo J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*, 2000;30:439-444.
2. Pedersen S. Why does airway inflammation persist? Is it failure to treat early? *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;161:s182-186.
3. National Institute of Health-National Heart, Lung and Blood Institute – Global Strategy for Asthma Management and Prevention – 2002.
4. Bahçeciler NN, Basdemir D, Nursoy YAM, Nuhoglu Y, Barlan IB, Basaran MM. Is serum ECP helpful in determining discontinuation of inhaled therapy in asthmatic children? *Allergol Immunopathol (Madrid)*, 2000;28:278-282.
5. Van Der Molen T, Kerstjens HAM. Starting inhaled corticosteroids in asthma: when, how high, and how long. *Eur Resp J*, 2000;15:3-4.
6. Guerritsen J. Follow-up studies of asthma from childhood to adulthood. *Paediatr Respir Rev*, 2002;3:265-272.
7. Sears MR. Consequences of long-term inflammation – The natural history of asthma. *Clin Chest Med*, 2000;21:315-329.
8. Pedersen S, Szeffler S. Pharmacological interventions. *Eur Respir J*, 1998;12:40s-45s.
9. Van den Toorn LM, Overbeek SE, Prins JB, Hooftsteden HC, De Jongste JC. Asthma remission: does it exist? *Curr Opin Pulm Med*, 2003;9:15-20.
10. Bel EH, Timmers MC, Hermans J, Dukman JH, Sterk PJ. The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacoline in nonatopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1990;141:21-28.
11. Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1991;143:1317-1321.
12. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Hergreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol*, 1991;87:483-489.
13. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebjin KF, *et al.* Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. *Am Rev Respir Dis*, 1993;148:1252-1257.
14. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kivirante K, Kaskinen S, Lehtonen K, *et al.* Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med*, 1994;331:700-705.
15. Magnussen H. Duration of the effect of inhaled corticosteroid on lung function and sensitivity of the respiratory tract in patients with bronchial asthma. *Med Klin*, 1995;90:214-219.
16. Fahy JV, Boushey HA. Effect of low-dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation. *Eur Respir J*, 1998;11:1240-1247.
17. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*, 2000;12;343:1054-1063.
18. Marabine A, Cardinalini G, Severini C, Ripandelli A, Siracusa A. Is normal bronchial responsiveness in asthmatics a reliable index for withdrawing inhaled corticosteroid treatment? *Chest*, 1998;113:964-967.
19. Lonkvist K, Hellman C, Lundahl J, Hallden G, Hedlin G. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma. Impact of budesonide treatment

- and withdraw. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;107:812-817.
20. Bahçeciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, Basaran MM. Which factors predict success after discontinuation of inhaled budesonide therapy in children with asthma? *J Asthma*, 2002;39:37-46.
21. Van Schayck CP, Van den Broek PJJ, den Otter JJ, Van Herwaarden A, Molema J, Van Weel C. Periodic treatment regimens with inhaled steroids in asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Is it possible? *JAMA*, 1995;274:161-164.
22. Koh YY, Sun YH, Lin HS, Kim CK, Hong SJ. Effect of inhaled budesonide on bronchial hyperresponsiveness in adolescents with clinical remission of asthma. *Chest*, 2001;120:1140-1146.
23. Ibiapina CC. Estimativa da duração do tratamento com beclometasona em crianças e adolescentes com asma persistente moderada e grave. Minas Gerais (Tese de mestrado) Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2001.

Endereço para correspondência

Paulo Augusto Moreira Camargos
Departamento de Pediatria da FM da UFMG
Av. Alfredo Balena 190 sala 4061
30130-100 - Belo Horizonte - MG
Tel.: 0XX-31-9976.4879