

*Difficult to control asthma*

Maria Cândida Rizzo

Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Pesquisadora associada à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM

**Resumo**

**Objetivo:** O objetivo do presente artigo foi o levantamento de causas de agravos e possíveis abordagens terapêuticas, em casos de asma de difícil controle.

**Métodos:** Os métodos utilizados para tal, consistiram em um levantamento da literatura, discutindo inicialmente as causas principais de insucesso no controle do paciente asmático. Em seguida, foi feita uma abordagem sobre as drogas utilizadas no controle da asma brônquica (estratégias atuais e futuras), assim como seus mecanismos de ação.

**Resultados:** O primeiro passo no controle do asmático é o estabelecimento de uma boa relação médico-paciente. O médico deve ser preparado para este tipo de abordagem, a ponto de identificar as dificuldades inerentes a cada paciente, propondo-lhes soluções viáveis.

Na asma brônquica, cada vez mais se conhecem os benefícios da intervenção precoce, prevenindo principalmente o desenvolvimento de alterações estruturais nas vias aéreas. As medidas antiinflamatórias embutidas neste processo de intervenção precoce, não se restringem a atuação farmacológica, mas também a medidas de higiene ambiental. É essencial o conhecimento de que, em indivíduos asmáticos, a menor exposição a alérgenos ambientais possibilita um melhor controle do processo inflamatório nas vias aéreas. Esta situação oferece condições propícias à atuação dos glicocorticóides.

Podemos partir do pressuposto de que todo paciente asmático manifeste algum grau de insensibilidade aos esteróides, uma vez que o processo inflamatório encontra-se presente no pulmão destes indivíduos, em graus variáveis. Daí então, a necessidade dos conhecimentos inerentes às dificuldades no manejo da doença, para que a atuação aconteça no momento apropriado e de forma adequada.

**Conclusões:** Em realidade, a asma brônquica, por ser uma condição crônica, independente de gravidade, envolve dificuldades em seu manejo, que para serem superadas, necessitam de profissionais que tenham uma visão ampla do processo e que, principalmente, trabalhem em parceria com seus pacientes.

A asma SR do tipo I é associada com uma redução anormal de afinidade de ligação dos GR, comparativamente a controles normais e asmáticos sensíveis aos corticosteróides. Este defeito é localizado na população de células T<sup>35</sup>. A asma SR do tipo II caracteriza-se por afinidade de ligação normal, mas por um número reduzido de GRs por célula. Este defeito parece ser congênito, havendo alterações em todas as células do organismo. Estes indivíduos não apresentam efeitos adversos induzidos por esteróides, mesmo com seu uso crônico, em altas doses. Uma importante distinção entre estes dois tipos de asmáticos resistentes a esteróides é que o efeito em SR do tipo I é reversível em cultura, sem a presença de IL-2 e IL-4<sup>23</sup>. Por outro lado, o defeito observado em asmáticos SR do tipo II é irreversível, independente das interleucinas adicionadas ou não ao meio de cultura<sup>36</sup>.

Kam *et al.* 1993<sup>35</sup>, observaram aumentos nos níveis de RNAm para IL-2 e IL-4, mas não IFN- $\gamma$ , em células de BAL de indivíduos atópicos asmáticos. Estes autores observaram que células mononucleares de sangue periférico (PMBC) de asmáticos SR apresentam uma reversão na afinidade de ligação de seus GR em 48 horas, quando cultivados na ausência de citocinas, indicando que a alteração nos parâmetros de ligação aos GR são reversíveis. Entretanto, a anormalidade de ligação aos GR de PMBC se mantinha quando as células eram cultivadas com a adição de IL-2 + IL-4. Estes dados vem adicionar base ao conceito de que a asma insensível aos GCs resulta de elevados níveis de expressão de IL-2 e IL-4, com conseqüente diminuição de afinidade de ligação dos GR e menor resposta das células T aos GCs. Spahn *et al.*<sup>37</sup>, mostraram que um curso curto de GCs em altas doses por via oral, nestes casos, ocasiona melhora na afinidade de ligação dos GCR. Houve melhora clínica e espirométrica dos pacientes estudados. Esta melhora ocorre por atenuação do processo inflamatório, e não como conseqüência da terapia com GC por si.

A base molecular da insensibilidade aos GCs não está totalmente elucidada. Leung *et al.*<sup>38</sup>, mostraram que a asma resistente aos GCs associa-se a maior número de células imuno-reativas GCR-b em sangue periférico, que asmáticos sensíveis aos GCs ou indivíduos não-asmáticos. Estas

**Abstract**

**Objective:** *The aim of this article was the asses-ment of the reasons and possible therapeutic appro-aches in asthmatics of difficult control.*

**Methods:** *The method consisted of a bibliographic review, discussing first the main reasons of the failu-re in the control of asthma patients. Following, it was reviewed what are the drugs usually administered to control bronchial asthma (current and future stra-tegies).*

**Results:** *The first step in asthma control is the es-tablishment of a good relationship patient-physician. The doctor should be prepared for this approach, being able to identify the problems inherent to each patient and propose viable solutions.*

*The benefits of the early intervention have been recognized as a key factor in the prevention of struc-tural changes in the airways. The anti-inflammatory measures involved in such early intervention process are not restricted to drugs, but also involves actions towards an environmental control. It is essential the knowledge that the lower exposure to inhalant aller-gens, leads to a reduction of the inflammatory process in the airways, in asthmatic patients. This situations improves the action of the corticosteroids.*

*We may assume that every asthmatic patient shows some level of resistance to steroids, as the inflamma-tory process in the lung, varies from person to per-son. Consequently, it is very important a clear unders-tanding of the difficulties related to the management of the illness; this will allow an adequate and timely intervention.*

**Conclusion:** *Actually bronchial asthma, a chonic condition regardless of its severity, involves diffi-culties in its management, which requires professio-nals with an wide vision of the process, and that moreover work together with their patients.*

**Introdução**

A asma brônquica, por se tratar de uma doença de curso crônico, apresenta dificuldades de ma-nejo, comuns a outras doenças crônicas. Ao nos depararmos com um paciente asmático, devemos nos lembrar que uma relação médico-paciente adequada é essencial para o controle da doença. Desta relação vai depender a aderência do pa-ciente ao tratamento, sua habilidade no uso de dispositivos para veicular as drogas utilizadas, e a incorporação e priorização de medidas de higi-ene ambiental. Sendo assim, o médico, a cada consulta, terá condições de avaliar o que foi ins-tituído

células GCR-b antagonizam a atividade do receptor clássico de GCs, denominado GCR-a . O aumento da expressão de GCR-b é induzida por citocinas, havendo reversão a níveis normais, em células insensíveis a GC, desde que incubadas na ausência de citocinas. Além disso, as alterações moleculares em asma resistentes aos GCs, po-dem ser relacionadas aos elevados níveis de fator de transcrição pró-inflamatório, AP-1. Como a síntese de AP-1 é induzida por citocinas inflama-tórias, isto sugere que a resistência aos GCs é adquirida provavelmente pela inflamação nas vias aéreas destes pacientes. Estes fatos reforçam a teoria de que o tratamento anti-inflamatório precoce em asma brônquica leva a melhor res-posta terapêutica a terapias subseqüentes com GCs, devido a supressão precoce de AP-1<sup>39</sup>.

**Terapias farmacológicas alternativas aos corticosteróides**

Várias terapias imunomoduladoras, incluindo o metotrexato, sais de ouro, ciclosporina A, dap-sona, hidroxiclороquina e imunoglobulina endo-venosa, podem propiciar uma diminuição das do-ses de esteróides, sendo de grande valor em casos de asma esteróide resistente e em alguns casos de asma esteróides dependentes<sup>40</sup>. Entretanto, estas terapias, exceto a infusão de imunoglobulinas, apresentam efeitos colaterais que são, na maioria das vezes, mais nefastos do que os causados pe-los corticosteróides. Devem portanto, ser usados apenas em casos específicos de resistência, ou em casos de dependência de altíssimas doses de esteróides.

**Ciclosporina**

A ciclosporina apresenta propriedades imuno-supressoras e antiinflamatórias. Entre as ações imunossupressoras, incluem-se a inibição da ati-vação de linfócitos T (tanto Th1 como Th2), com a conseqüente supressão da síntese de várias cito-cinas. Além disso, a ciclosporina apresenta uma ação inibitória sobre os mastócitos, com redução de síntese de prostaglandina D2 e leucotrieno C4<sup>41</sup>. Outros efeitos imunomodulatórios referem- -se à resistência com apresentação de antígenos por macrófagos/monócitos, a supressão na pro-dução de IL-1 por macrófagos, a redução de eosi-nófilos periféricos, teciduais e em medula, e uma queda na quimiotaxia de neutrófilos. A maior parte dos estudos, utilizam doses de 3 a 5 mg/kg/dia. Efeitos adversos incluem hipertensão, nefrotoxicidade, hipertricrose, anemia, neuropatia e elevação de transaminases hepáticas<sup>42</sup>. Há evi-dências de que a ciclosporina A apresenta bons resultados na inibição de proliferação de células T, em pacientes com asma SR<sup>43</sup>.

**Metotrexato (MTX)**

O MTX é um antagonista do ácido fólico, com propriedades imunossupressoras e antiinflamató-rias. Muitos de seus efeitos são dose-dependente. Quando administrados em doses baixas (10-15 mg/semana), atuam como antiinflamatórios<sup>44</sup>. O regime usualmente utilizado para o tratamento da asma, emprega doses de 5 a 25 mg/semana, ad-ministrados em

desde a última orientação. O processo educacional a que o paciente asmático deve ser submetido é contínuo, sendo que o profissional deve ser preparado para discutir abertamente tudo o que se relacione à patologia. Para que ocorra uma boa aderência ao tratamento, é imprescindível que o paciente saiba diferenciar os diferentes grupos de drogas que estejam sendo administrados e os resultados esperados de cada uma delas, a curto e a longo prazo. Tudo isso vai concorrer para um auto-manejo adequado da asma.

### A asma como doença inflamatória

A asma é atualmente caracterizada por uma limitação reversível de fluxo aéreo e por uma resposta hiper-reativa a uma variedade de estímulos. Na asma, ocorre um processo inflamatório crônico das vias aéreas, com vasodilatação, edema e lesão epitelial, responsáveis pelas manifestações clínicas observadas.

A ativação de células T e a expressão de RNAm (RNA mensageiro) para citocinas é um achado comum em todos os tipos de asma. Em casos leves da doença, o nível de envolvimento de células T nas vias aéreas é relativamente baixo. O mastócito, com sua capacidade de responder à provocação alérgica, com a liberação de mediadores e citocinas, é, por si só, capaz de recrutar e ativar neutrófilos e eosinófilos<sup>1</sup>. Por outro lado, estudos com biópsia e lavado broncoalveolar (BAL) em pacientes com asma grave, pobremente controlada com corticosteróides, revelou a presença de células T e de resposta inflamatória mediada por eosinófilos, na ausência de agentes provocadores conhecidos<sup>2</sup>. Em repouso, as células T das vias aéreas de asmáticos atópicos, expressam RNAm para IL-13 (interleucina-13), GM-CSF (fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos e monócitos), IFN- $\gamma$  (interferon-gama) e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ), enquanto que após exposição alérgica, ocorre um "shift" de citocinas, a favor de IL-13, IL-4 e IL-5, com uma tendência oposta para IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . A responsabilidade na progressão da doença não se baseia em um elemento celular, mas ocorre o envolvimento de células T e B, mastócitos, eosinófilos, células endoteliais, células epiteliais e miofibroblastos, que atuam em cooperação entre si e com elementos estruturais das vias aéreas, incluindo a musculatura lisa, matrix, nervos e microvasculatura.

O reconhecimento da natureza inflamatória da asma, sugere que o controle da inflamação das vias aéreas seja a chave para o controle da asma, independente de sua gravidade. A terapêutica anti-inflamatória padrão da asma, utiliza os corticosteróides inalatórios, e vários estudos demonstram que este tipo de tratamento modifica as características da inflamação, especialmente quando instituído precocemente<sup>3</sup>. Nem o uso de cromoglicato dissódico, nedocromil ou recentemente os antileucotrienos, têm demonstrado efeitos significativos na evolução inflamatória crônica observada nas vias aéreas dos asmáticos. Embora os benefícios dos esteróides inalados na asma sejam claros, há preocupações em relação aos efeitos sistêmicos destas drogas, particularmente quando administrados por períodos de tempo

uma ou duas doses. Um dos mecanismos principais de ação do MTX é sua habilidade em suprimir a inflamação neutrófila dependente. Além disso, o MTX inibe a quimiotaxia induzida por C5a, leucotrieno B<sub>4</sub>, a liberação de histamina por basófilos e a liberação de IL-1 a partir de células mononucleares. O aparecimento da ação do MTX no manejo das doenças inflamatórias crônicas, ocorre usualmente em quatro a seis semanas. A maioria dos estudos não evidenciam manutenção longa na remissão dos sintomas, após a descontinuidade de seu uso<sup>45</sup>.

Estudo de metanálise envolvendo onze estudos, entre 1966 e 1988, mostrou que o MTX permite diminuição da dose necessária de corticosteróides, no controle de asmáticos dependentes de GCs. Os estudos analisados, evidenciaram necessidade de uso prolongado, por volta de 24 semanas, para a obtenção de melhores efeitos<sup>46</sup>. Solé *et al.*<sup>47</sup>, em estudo realizado em São Paulo, com crianças asmáticas, esteróides dependentes, mostraram redução de aproximadamente 56% da dose inicial de corticosteróides oral. Houve também discreta melhora na função pulmonar, sem modificações dos sintomas clínicos. Os efeitos colaterais observados foram leves, e compreenderam náuseas, vômitos e dores abdominais.

A maior parte dos efeitos adversos associados ao uso de MTX, incluem náusea, anorexia, elevações transitórias de enzimas hepáticas, mielossupressão, mucosite e dermatite. Estes efeitos são dose dependente e usualmente reversíveis se as doses são diminuídas ou descontinuadas. Efeitos adversos potencialmente sérios são raros e incluem a fibrose hepática, a ocorrência de pneumonite, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus ou pelo vírus varicela-zoster.

### Imunoglobulina endovenosa (IVIG)

A infusão de imunoglobulinas é utilizada no tratamento de imunodeficiências humorais, e recentemente em algumas doenças associadas com auto-anticorpos, inflamações sistêmicas ou vasculites. Embora o mecanismo preciso de ação da IVIG seja desconhecido, existe a estimulação de células T CD8+, supressoras e citotóxicas, um bloqueio sobre os receptores Fc, a prevenção de ligação do complemento à célula alvo, um bloqueio na expressão de genes para citocinas, além do recebimento de anticorpos dirigidos contra superantígenos<sup>48</sup>. Alguns dos anticorpos administrados durante a infusão de imunoglobulinas, incluem anticorpos dirigidos contra os idiotipos de auto-anticorpos (anticorpos anti-idiotipos). Há poucos estudos publicados a respeito da ação da IVIG, e isto é decorrente do alto custo do tratamento. Os riscos de sua utilização envolvem a anafilaxia e a eventualidade de doenças virais de transferência passiva, como a hepatite C. Outros efeitos colaterais podem incluir a meningite aséptica, cefaléias, náuseas, "rash", febre e tremores.

### Troleandromicina (TAO)

TAO é um antibiótico macrolídeo que tem a capacidade de aumentar a meia vida da metil-prednisolona<sup>49</sup>.

prolongados<sup>4</sup>.

### A atuação dos glicocorticóides na asma

Os glicocorticóides (GCs) atuam por ligação e ativação de um receptor citoplasmático específico (GR). Quando inativado, o GR encontra-se acoplado a um complexo proteico, que inclui duas subunidades da proteína hsp90<sup>5</sup>. Após a ligação do GC a seu receptor, ocorre uma dissociação do hsp90 e o complexo formado dirige-se ao núcleo. No núcleo, liga-se como um dímero a locais específicos do DNA, situados na região promotora gênica (GRE), modulando a expressão gênica (indução ou repressão gênica)<sup>6</sup>. Sob a ação dos GCs, ocorre uma inibição na síntese de várias citocinas e um aumento de lipocortina<sup>7</sup>, inibindo a produção de fosfolipase A2 e de mediadores lipídicos, como os leucotrienos, prostaglandinas e fator de ativação plaquetária (PAF) (fig. 1)<sup>8</sup>.

Os GR podem interagir com outros fatores de transcrição, como por exemplo o fator ativador de proteína-1 (AP-1) e o fator nuclear-kappa b (NF-k b). Várias citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1b, IL-6 e TNF-a, ativam os fatores AP-1 e NF-k b no pulmão humano<sup>9</sup>. A ativação destes fatores de transcrição podem formar complexos com GR, reduzindo as possibilidades de ligação do GR-GC à região promotora gênica<sup>10</sup>. Os esteróides por via oral, em altas doses, podem controlar os efeitos inflamatórios das citocinas, que ativam estes fatores de transcrição (fig. 2)<sup>8</sup>.

Entre outras ações, os GCs atuam inibindo o influxo de células inflamatórias não resistentes, aos locais de inflamação alérgica. Isto ocorre por bloqueio na síntese e expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e a E-selectina<sup>11</sup>.

Os GCs inibem a síntese de endotelina-1 nos pulmões e nas células epiteliais das vias aéreas<sup>12</sup>.

Os GCs aumentam o nível de RNAm e a expressão de endopeptidase neutra em culturas de células epiteliais das vias aéreas<sup>13</sup>. Isto pode resultar em maior degradação de peptídeos bronco-constrictores, como as bradicininas, taucicinas e endotelina-1.

A forma indutível da óxido nítrico sintetase (iNOS) é inibida pelos GCs<sup>14</sup>. O óxido nítrico pode aumentar o fluxo sanguíneo das vias aéreas e a exudação plasmática, além de estimular a proliferação de linfócitos Th2<sup>15</sup>.

Uma das mais importantes ações dos esteróides da asma, refere-se à redução no número de eosinófilos circulantes<sup>16</sup>, devido ao estímulo da apoptose destas células<sup>17</sup>.

De um modo geral, os GCs influenciam a inflamação das vias aéreas através de alterações no espectro de mediadores liberados no local e de citocinas envolvidas no recrutamento, proliferação e ativação de células inflamatórias, como por

Conseqüentemente, sua principal indicação deve ser em pacientes com alterações na farmacocinética para este tipo de GC e em alguns casos de asma de difícil controle. O mecanismo de ação antiinflamatório básico vai ser o proporcionado pelo corticosteroide, atuando em maiores concentrações. Conseqüentemente, os efeitos de altas concentrações de esteróides podem ser esperados e eventualmente associados aos possíveis efeitos colaterais da TAO, quais sejam, alterações de transaminases hepáticas, hepatite colostática, náusea, vômitos, diarreia, "rash" e urticária.

### Sais de ouro

Os sais de ouro são benéficos no tratamento de artrite reumatóide ativa e mais recentemente, em casos de asma esteróide dependentes<sup>50</sup>. Várias observações sugerem que suas ações podem incluir a inibição de liberação de histamina dos basófilos, a inibição de produtos da via da lipooxi-genase e a redução na reatividade à histamina, observada em musculatura lisa traqueal. Vários estudos tem mostrado que a terapia com ouro pode reduzir a necessidade de GCs e a hiperreatividade brônquica<sup>51</sup>. Efeitos adversos relacionados a esta terapia, incluem a possível ocorrência de diarreia, eczema, proteinúria e funções hepáticas anormais. A maior parte destes efeitos são suprimidos com a discontinuidade do tratamento.

### Seqüência de condutas a serem consideradas em casos de asma de difícil controle

1. Confirmação do diagnóstico de asma / diagnóstico de doenças agravantes
2. Avaliação de fatores psicossociais
3. Revisão da técnica de manejo das medicações (dispositivos de inalação)
4. Assegurar o bom controle ambiental doméstico e no trabalho (escola)
5. Desenvolver estratégia de tratamento junto com o paciente
6. A terapêutica deve controlar as exacerbações noturnas
7. Modificação de doses ou potências de GC inalatórios, visando a menor necessidade de GC sistêmicos
8. Avaliação da farmacocinética de GCs / aderência do paciente (determinações plasmáticas de drogas)
9. Considerar medicações antiinflamatórias e imunomoduladoras alternativas.

### Estratégias terapêuticas atuais e futuras no controle do paciente asmático

Ao avanços no tratamento da asma tem enfocado especialmente os aspectos que envolvem o controle da inflamação das vias aéreas. É provável que a cronicidade do processo inflamatório ocupe um papel importante na resposta aos GCs, assim como a predisposição genética e terapias farmacológicas prévias e concomitantes. Além disso, mudanças estruturais irreversíveis na remodelação das vias aéreas, secundária a inflamação, poderiam ocupar papel

exemplo eosinófilos e linfócitos T<sup>8</sup>.

### A exclusão de doença concomitantes

Quando existe dificuldade no controle de um paciente asmático, excluída a possibilidade de problemas na relação médico/paciente, é importante a confirmação do diagnóstico de asma brônquica. Logicamente, os diagnósticos diferenciais devem ser estabelecidos nos primeiros contactos com o paciente. Dentre eles, destacamos, na faixa pediátrica: a aspiração de corpo estranho, a fibrose cística, a bronquiolite obliterante, as bronquiectasias, a deficiência de a-1 antitripsina, as doenças intersticiais pulmonares, as traqueo e bronquiomalácias, as patologias com hi-perfluo pulmonar, as disfunções de cordas vo-cais (crianças mais velhas) e a tuberculose, entre outras. Não existindo dúvidas quanto a estarmos diante de um caso de asma brônquica, e de difícil controle, devemos analisar a concorrência de fatores agravantes<sup>18</sup>, como: a utilização de doses inadequadas de medicamentos; o uso incorreto dos dispositivos de inalação; a exposição frequente a elevada carga de alérgenos ambientais, de fumo e de outros irritantes; a presença de refluxo gastro-esofágico (RGE); a doença sinusal; os distúrbios psicológicos; as alterações na farmacocinética dos GCs; o uso de medicações concomitantes (b<sub>2</sub>-bloqueadores/ b<sub>2</sub> agonistas em altas doses) e a ausência de intervenção antiinflamatória precoce, originando um processo de remodelação.

O RGE é frequentemente observado em pacientes asmáticos, com uma incidência superior a 64%. É o fator mais comumente associado à asma de difícil controle<sup>19</sup>.

As evidências radiográficas de doença sinusal são frequentemente observadas em asmáticos graves. Pacientes com asma de difícil controle, com menor sensibilidade aos esteróides, e evidências de sinusite, devem receber lavagens nasais com solução salina e esteróides nasais tópicos, além de antibióticos, em cursos não inferiores a três semanas<sup>20</sup>.

Distúrbios psicológicos como a depressão e a ansiedade, do paciente apenas, ou do paciente e familiares, são frequentemente associados ao insucesso no controle da asma<sup>21</sup>. Intervenções apropriadas muitas vezes são necessárias.

### Respostas ao esteróides

A prática clínica sugere que existe uma variação individual e temporal de resposta a esteróides inalatórios, em relação à reatividade das vias aéreas. Sendo assim, alguns pacientes com aparente resistência a esteróides podem simplesmente re-presentar um extremo na distribuição de doses-respostas, havendo na realidade, apenas uma alteração de sensibilidade aos esteróides. A resposta aos esteróides pode depender da intensidade da inflamação. Quanto maior o processo inflamatório, maior a dose de esteróides necessárias para seu controle<sup>8</sup>. Realmente, existe um contingente de asmáticos que só respondem a altas doses de

significante na persistência dos sintomas, independente do controle da inflamação ativa. Como os GCs não são eficazes na inibição da síntese de leucotrienos na asma<sup>52, 53</sup>, sugere-se que os antagonistas de leucotrienos e inibidores da 5-lipooxigenase, possam ser benéficos em pacientes com asma SR. Tera-pias futuras para casos de asma de difícil controle, incluem o desenvolvimento de drogas anti-moléculas de adesão, agentes anti-citocinas, análogos do peptídeo vasoativo intestinal, nitro-dilatadores, inibidores seletivos de fosfodiesterase e de drogas que promovem a abertura dos canais de K<sup>+</sup>. A introdução de novos esteróides inalatórios, com maiores afinidades de ligação e maiores potências tópicas, como demonstrado para a budesonida e o propionato de fluticasona, podem ser alternativas eficazes no manejo de casos de asma insensíveis e esteróides.

Após visão pormenorizada das causas que dificultam o controle do paciente asmático, assim como dos mecanismos de ação das drogas utilizadas, é essencial que: o profissional envolvido no tratamento de casos de asma brônquica, seja portador de grande sensibilidade, crítica e de preparo técnico altamente especializado, para que possa analisar cada caso individualmente. Desta forma, terá condições de estabelecer meta de tratamento em parceria com o paciente, nunca se esquecendo de que está diante de um doente e não de uma doença.

### Referências bibliográficas

- Barnes BJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels R. Asthma mechanism, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1995;25:771-87.
- Djukanovic R, Howart P, Vrugt B *et al.* Determinants of asthma severity. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:389.
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a b<sub>2</sub>-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:32-42.
- Pedersen S, Wolthers O. Effects of inhaled corticosteroids on linear growth in children with asthma. *Int J of Risk and Safety in Medicine* 1994; 5:15-30.
- Rexin M, Busch W, Gehring U. Protein components of the nonactivated glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1991;266:24601-5.
- Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989;56:335-344.
- Miesfield RL. Molecular genetics of corticosteroid action. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S11-17.
- Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid Resistance in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:125-142.
- Adcock IM, Shirasaki H, Gelder CM, Peters MJ, Brown CR, Barnes PJ. The effects of glucocorticoids on phorbol ester and cytokine stimulated transcription factor activation in human lung. *Life Sci* 1994;55:1147-53.
- Barnes PJ, Adcock IM. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:436-41.
- Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the anti-inflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule, I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9991-95.
- Vittori E, Marini M, Fasoli A, de Franchis R, Mattoli S. Increased expression of endothelin in bronchial epithelial cells of asthmatic patients and effect of corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1320-25.
- Borson DB, Jew S, Gruenert DC. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human trachea epithelial cells. *Am J Physiol* 1991; 260:L83-9.
- Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:10043-49.

corticosteróides orais. Estes pacientes são deno-minados esteróides-dependentes, algumas vezes sendo erroneamente classificados como esteróides-resistentes. Os pacientes asmáticos esteróides-dependentes apresentam em geral uma exacerbação grave da doença, com elevado grau de inflamação nas vias aéreas. Isto sugere que todo indivíduo asmático, por apresentar processo inflamatório crônico de vias aéreas, mostra algum grau de insensibilidade aos esteróides.

A exposição a alérgenos ambientais pode exacerbar sintomas e levar ao aumento na reatividade das vias aéreas<sup>22</sup>. Nimmagada *et al*<sup>23</sup>, sugeriram que a exposição a alérgenos pode contribuir para pior controle da asma, à medida em que existe menor afinidade de ligação dos GCR em células mononucleares. Estes eventos parecem ser mediados por IL-2 e IL-4. Por outro lado, o controle da exposição alérgica, como os ácaros da poeira, leva a redução da inflamação das vias aéreas, com melhor possibilidade de atuação dos GCs<sup>24</sup>.

A taxa de não-aderência ao tratamento, para asma crônica é estimada ser entre 30 e 70%<sup>25</sup>. A administração crônica de um GC oral pode levar a ganho de peso, hirsutismo, estrias e acne, tornando-se importante causa de não aderência ao tratamento, especialmente em adolescentes<sup>26</sup>. Este fato deveria ser considerado em todos os casos de insucesso terapêutico, até que evidências objetivas nos apontassem outros fatores. Embora seja difícil avaliarmos objetivamente a aderência ao tratamento, pode-se lançar mão de determinações laboratoriais. Estas devem ser colhidas sem a explicação exata do motivo ao paciente, podendo-se determinar níveis de cortisol plasmático, número de eosinófilos periféricos após uma dose de GCs, ou mesmo determinações séricas de ou-tras drogas, como a teofilina<sup>27</sup>.

Fatores farmacológicos podem contribuir para aparente resistência aos GCs. Certos pacientes asmáticos com dificuldade de controle da doença, apresentam alteração na farmacocinética dos GCs<sup>28</sup>. Podem ocorrer alterações na absorção gastrointestinal, menores conversões enzimáticas e eliminação acelerada, com conseqüentes níveis teciduais inadequados de GCs. Além disso, podem ocorrer potenciais interações com anti-convulsivantes (por ex. fenitoína, fenobarbital e carbamazepina), acelerando o metabolismo dos esteróides<sup>29</sup>. Drogas como os antibióticos macrolídeos e contraceptivos orais podem diminuir a eliminação dos GCs, aumentando o risco de efeitos adversos associados aos esteróides.

Ajustes de dosagens, alterações na formulação dos GCs e manipulações cronofarmacológicas, podem resultar em melhora clínica em pacientes com anormalidades farmacocinéticas<sup>27</sup>. Se um paciente apresenta dificuldades de absorção de GCs, tendo-se excluído qualquer interação de drogas, é interessante a administração de outro tipo de GC. Apesar da prednisona e a metilprednisolona apresentarem semelhanças em seus componentes, elas utilizam diferentes vias de metabolismos. É importante

15. Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation *Immunol Today* 1995;16:128-30.
16. Baigeman W, Chodosh S, Pizzuno D, Cupples LA. Sputum and blood eosinophils during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma. *Am J Med* 1983;75:929-36.
17. Owens GP, Hahn WE, Cohen JJ. Identification of mRNAs associated with programmed cell death in immature thymocytes. *Mol Cell Biol* 1991; 11:4177-88.
18. Nimmagadda SR, Spahn JD, Leung DYM, Sze-fler SJ. Steroid-resistant asthma: evolution and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:345-56.
19. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult to control asthma: contributing factors and outcome of a systemic management protocol. *Chest* 1993; 103:1662-9.
20. Oliveira CAA, Solé D, Naspitz CK, Rachelefsky GS. Improvement of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children treated for concomitant sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79:70-4.
21. Liu MC, Hubbard WC, Proud D *et al*. Immediate and late inflammatory responses to ragweed anti-gen challenge of the peripheral airway in allergic asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:51-8.
22. Nimmagadda SR, Sze-fler SJ, Spahn JD, Surs W, Leung DYM. Allergen Exposure Decreases Glucocorticoid Receptor Binding Affinity and Steroid Responsiveness in Atopic Asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:87-93.
23. Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Mos-zoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-8.
24. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:S69-76.
25. Milgrom H, Bender B. Psychologic side effects of therapy with corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:471-3.
26. Kamada AK, Spahn JD, Surs W, *et al*. Coexistence of glucocorticoid receptor and pharmacologic abnormalities: factors that contribute to poor response to therapy with glucocorticoids in children with asthma. *J Pediatr* 1994;124:984-6.
27. Strunk R, Mrazek D, Fuhrmann G, La Brecque J. Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood. *JAMA* 1985;254:1193-8.
28. Hill MR, Sze-fler SJ, Ball BD, Bartoszek N, Bren-ner M. Monitoring glucocorticoid therapy: a pharmacologic approach. *Clin Pharmacol Ther* 1990;19:390-8.
29. Kamada AK, Sze-fler SJ. Pharmacological management of severe asthma. In: SJ Sze-fler and DYM Leung, eds. *Severe asthma*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1996;165-205.
30. Spahn JD, Landwehr LP, Nimmagadda S, Surs W, Leung DYM, Sze-fler SJ. Effects of glucocorticoids on lymphocyte activation in patients with steroid-sensitive and steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1073-9.
31. Brattsand R, Axelsson BI. New inhaled glucocorticoids. In: Barnes PJ, editor. *New drugs for asthma*. London: IBC Technical Services 1992;2:193-208.
32. Yamamoto KK, Gonzales GA, Biggs WH, Montminy MR. Phosphorylation-induced binding and transcriptional efficacy of nuclear factor CREB. *Nature* 1988;334:494-8.
33. Imai F, Minger JN, Mitchell JA, Yamamoto KK, Granner DK. Glucocorticoid receptor-cAMP response element-binding protein interaction and the response of the phosphoenolpyruvate carboxylase gene to glucocorticoids. *J Biol Chem* 1993; 268:5353-56.
34. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994;7:579-91.
35. Kam J, Sze-fler SJ, Surs W, Sher ER, Leung DYM. Combination IL-2 and IL-4 Reduces Glucocorticoid Receptor-Binding Affinity and T Cell Response to Glucocorticoids. *J Immunol* 1993; 151:3460-66.
36. Sher ER, Leung DYM, Surs W, Kam JC, Zieg G, Kamada AK, *et al*. Steroid resistant asthma: cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994;93:33-39.
37. Spahn JD, Leung DYM, Surs W, Harbeck RJ, Nimmagadda SR, Sze-fler SJ. Reduced Glucocorticoid Binding Affinity in Asthma is Related to Ongoing Allergic Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1709-14.
38. Leung DYM, Hamid Q, Vottero A, Sze-fler SJ, Surs W, Minshall E, *et al*. Association of Glucocorticoid Intensity with Increased Expression of Glucocorticoid Receptor b. *J Exp Med* 1997; 186(9):1567-1574.
39. Lane SJ, Lee TH. Mechanisms of Corticosteroid Resistance in Asthmatic Patients. In *Arch Allergy Immunol* 1997;113:193-5.
40. Hill JM, Tattersfield AE. Corticosteroid sparing agents in asthma. *Thorax* 1995;50:577-82.
41. Cirillo R, Triggiani M, Siri L, *et al*. Cyclosporin A rapidly inhibits mediator release from human basophils presumably by interacting with cyclophilin. *J Immunol* 1990;144:3891-7.
42. Shaw LM. Advances in cyclosporin pharmacology, measurement, and therapeutic monitoring. *Clin Chem* 1989;35:1299-1308.
43. Haczu A, Alexander A, Brown P, Kay AB, Cor-rigan CJ. The effect of dexamethasone, cyclosporin A, and rapamycin on T-lymphocytes proliferation in vitro: comparison of cells from corticosteroid sensitive and corticosteroid resistant chronic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:510-9.

lembrarmos das diferenças de potência entre os GCs, possibilitando muitas vezes o controle de um caso "difícil" de asma. Spahn *et al.*<sup>30</sup>, mostraram que a budesonida foi o GC mais eficaz na inibição de proliferação de linfócitos em pacientes sensíveis (SS) a GCs. Ele foi seguido por flunisolida, triamcino-loma acetona, dipropinato de beclometasona e hidrocortisona. Resultados semelhantes foram obtidos entre os pacientes com asma resistente aos GCs. Nos dois grupos de pacientes (SS e SR), a budesonida mostrou-se dez a 20 vezes mais potente na capacidade de suprimir a proliferação de linfócitos, em relação ao próximo corticosteroide mais potente, e 150 a 300 vezes mais potente que o GC endógeno, a hidrocortisona. Além disso, a budesonida também se ligou ao GCR com uma afinidade significativa superior à dexametasona, nas duas populações de pacientes<sup>31</sup>.

Além disso, a avaliação da prescrição médica fornecida ao paciente asmático, incluindo esquema de doses e técnica de inalação é essencial para a segurança do uso adequado dos dispositivos de corticóides inalatórios.

Há evidências de que o uso de  $\beta_2$ -agonistas em altas doses (via formação de AMP cíclico e ativação da proteína quinase A) resulta na ativação de fator de transcrição (CREB), que por sua vez se liga ao elemento responsivo AMP cíclico, na região promotora gênica<sup>32</sup>. O CREB liga-se diretamente a GR ativados, resultando em menor disponibilidade de GR-GC, com conseqüente redução na ação dos esteróides<sup>33</sup>. Isto sugere que altas concentrações de  $\beta_2$ -agonistas poderiam induzir insensibilidade aos esteróides. Esta ação pode ser superada pelo aumento da dose de GC inalatórios ou orais, e pela redução na dose de  $\beta_2$ -agonistas (fig. 3)<sup>8</sup>.

Esta ação dos  $\beta_2$ -agonistas poderia também ser evidenciada em outras drogas que elevam as concentrações de AMP cíclico, como por ex. os inibidores de fosfodiesterase (PDE). A teofilina é um inibidor da PDE somente em altas concentrações e provavelmente atua por mecanismos intracelulares diferentes, no controle de asma<sup>34</sup>.

A resistência completa aos esteróides (SR) em asma é rara, com uma prevalência entre 1:100 e 1:1000 pacientes asmáticos<sup>8</sup>. Nestes indivíduos, os GCs falham em inibir a proliferação de células T, não havendo portanto uma diminuição de secreção de citocinas. Além disso, suas células T no sangue periférico são persistentemente ativadas, apesar de altas doses de GCs. Observa-se um aumento na expressão de IL-2 e IL-4 em células T colhidas de BAL, de pacientes com resistência aos esteróides. Até o presente momento, não há definição universalmente aceita para asma SR. Conclui-se que, de uma forma geral, um curso de 10-14 dias de uso de um glicocorticoide sistêmico em altas doses (> 20 mg, 2 x/dia), seja forma adequada para inferir uma resposta aos corticosteroídes. Os indivíduos asmáticos com SR não conseguem aumentar o pico expiratório de fluxo (PEF) ou o volume expiratório forçado (VEF1) acima de 15%<sup>8</sup>.

44. Calderon E, Coffey RG, Lockey RF. Methotrexate in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:274-8.
45. Christophidis N. Methotrexate. *Clin Rheum Dis* 1984;10:401-15.
46. Marin MG. Low-Dose Methotrexate Spares Steroid Usage in Steroid-Dependent Asthmatic Patients. A Meta-analysis. *Chest* 1997;112:29-33.
47. Solé D, Costa-Carvalho BT, Soares FJP, Rullo VV, Naspitz CK. Methotrexate in the treatment of corticoid-dependent asthmatic children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6(2):126-130.
48. Imbach P, Jungi TW. Possible mechanism of IVIG treatment in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blut* 1983;46:117-24.
49. Kamada AK, Hill MR, Iklé DN, *et al.* Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:873-82.
50. Bernstein DI, Bernstein IL, Bodenheimer SS, Pie-trusko RG. An open study of Aurano-fin in the treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:6-16.
51. Homma M, Tamura G, Tangiuchi Y, Yakishima T. The effect of an oral gold compound, Aurano-fin, on bronchial responsiveness to inhaled methacholine in well controlled bronchial asthma. *Arerugi Jpn* 1991;40:1470-6.
52. O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-induced bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E4 excretion. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1472-76.
53. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:953-9.

#### Endereço para correspondência:

Rua Domingos Augusto Setti, 90 – Vila Mariana  
 Fax: 011 – 570.1590  
 Cep: 04116-070 São Paulo - SP





**Figura 1** – Mecanismos moleculares de atuação dos glicocorticóides (GCs). Adaptado de Barnes *et al*, 1995.

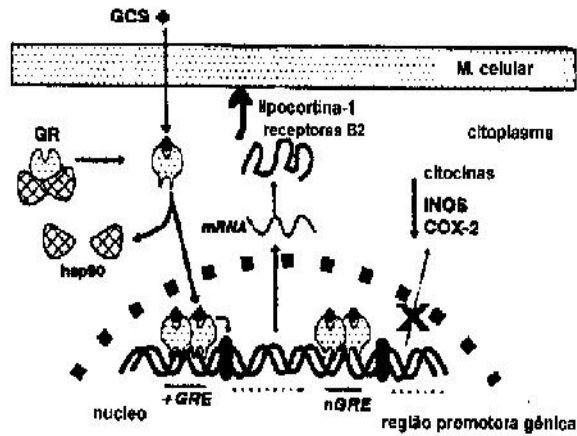


Figura 1. Adaptado de Barnes *et al*, 1995 (8)

**Figura 2** – Interferência dos fatores de transcrição (NF- $\kappa$  b e AP-1) nos mecanismos de ação dos GCs. Adaptado de Barnes *et al*, 1995.

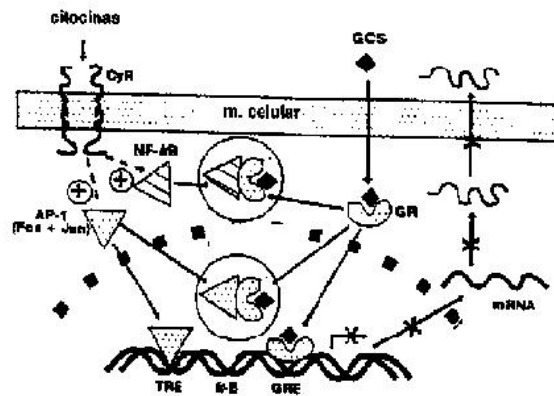


Figura 2. Adaptado de Barnes *et al*, 1995 (8).

**Figura 3** – Interferência das drogas  $\beta$ -agonistas na atuação dos GCs. Adaptado de Barner *et al*, 1995.



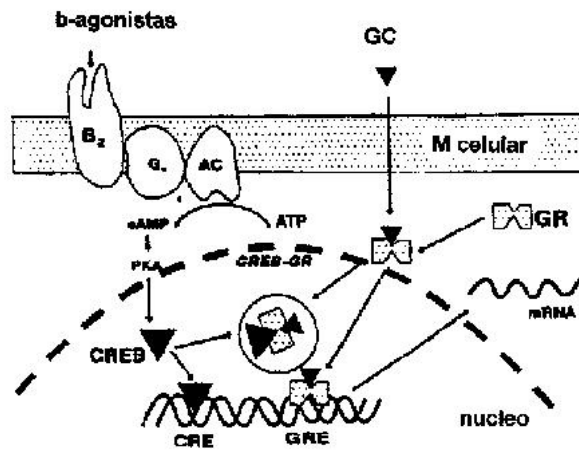


Figura 3. Adaptado de Barnes et al., 1995 (8)

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.  
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000