

Opções terapêuticas na Asma grave

Therapeutic options for severe asthma

Emília Faria

Resumo

Estima-se que 10% dos asmáticos sofram de asma persistente grave. Estes doentes apresentam controle insatisfatório da sua asma, com sintomas persistentes graves e maior risco de exacerbações, hospitalizações e morte e geralmente com marcada deterioração da qualidade de vida. A terapêutica baseia-se na avaliação do grau de gravidade e otimização da terapêutica com minimização de efeitos secundários. Os doentes mantêm controle inadequado dos sintomas e apesar de administradas altas doses de corticosteróides inalados e agonistas β_2 de longa duração, freqüentemente necessitam de medicação adicional com teofilina de liberação lenta, anti-leucotrienos e/ou corticosteróides oral.

Nos doentes com asma córtico-dependente ou córtico-resistente outras opções terapêuticas devem ser equacionadas como os fármacos poupadores de corticosteróides: ciclosporina, metotrexato, imunoglobulina endovenosa e sais de ouro. O omalizumabe, anticorpo monoclonal anti-IgE, foi recentemente incluído dentro das alternativas terapêuticas disponíveis.

Para se conseguir um controle mais eficaz desta doença complexa é fundamental a caracterização futura dos diferentes fenótipos desta síndrome.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(6):256-262 Asma grave, metotrexato, ciclosporina, auranofina, imunoglobulina intravenosa, anti-IgE, omalizumabe.

Introdução

Calcula-se que entre 10 a 20% dos asmáticos apresentam sintomas persistentes graves apesar de um plano terapêutico adequado. São doentes com diminuição da qualidade de vida, risco elevado de exacerbações, de hospitalização e morte, que se repercutem com elevados custos econômicos e sociais¹⁻³.

Entre as várias definições existentes de "asma grave", "refratária" ou "de difícil controle" destaca-se a da *American Thoracic Society*, que considera asma grave quando o doente apresenta um ou dois critérios *maiores* e pelo menos dois critérios *menores* dos indicados no quadro 1⁴.

Cabe aos especialistas o diagnóstico e seguimento regular destes pacientes, já que exige investigação minuciosa no sentido da exclusão de doenças associadas, de má adesão ao tratamento e de investigação seriada de gravidade da asma, pela avaliação de escores clínicos de sintomas e parâmetros de função pulmonar. O estudo ENFUMOSA demonstrou o "sub-tratamento" em grande parte destes doentes e documentou a existência de distintos fenótipos nesta síndrome⁶. Há um grupo restrito de doentes que responde apenas a altas doses de corticoterapia sistêmica

Abstract

An estimated 10% of the asthmatic patients have severe persistent asthma. These asthmatics with inadequately controlled and severe persistent symptoms have a particularly high risk of exacerbations, hospitalization and death, and often have severely impaired quality of life. Current management of asthma focuses on a stepwise approach to disease severity and immunosuppressant alternative therapy. The symptoms remained inadequately controlled despite receiving high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists and often require additional control medications, such as slow-release theophylline, anti-leukotrienes and oral corticosteroids.

In patients with corticosteroid-dependent and resistance asthma additional options such as oral steroid-sparing agents: cyclosporin, methotrexate, intravenous immunoglobulin and gold salts, must be considered. The anti-IgE monoclonal antibody, omalizumab, is the most recent drug to be included on the list of treatment options.

We need to wait for better knowledge of the different phenotypes of severe asthma to improve the efficacy of therapy in such a complex syndrome.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(6):256-262 Severe asthma, methotrexate, intravenous immunoglobulin, auranofin, anti-IgE, omalizumab.

"asma córtico-dependente" e outros com resposta aos broncodilatadores, mas sem resposta eficaz à corticoterapia sistêmica designados "córtico-resistentes"^{7,8}.

A confirmação do diagnóstico de asma grave impõe avaliação clínica regular, com periodicidade ideal inferior a três meses. É fundamental a identificação dos fatores de risco, a elaboração de um plano terapêutico diário e plano das agudizações, com o objetivo de otimização terapêutica. Estão descritas características particulares de personalidade nestes doentes e, por outro lado, como doença crônica, pode induzir alterações do comportamento, que obriguem a apoio psíquico².

Terapêutica convencional

As recomendações do GINA 2005, *Global Initiative for Asthma*, nos doentes com asma persistente grave, de grau 4, inclui tratamento com doses altas de corticosteróide inalado associado a agentes agonistas β_2 de longa duração e, se necessário, medicação adicional com xantinas, antagonistas dos receptores dos leucotrienos, corticosteróides orais e anti-IgE. Estas recomendações demonstraram-se demasiado generalistas, e insuficientes no controle eficaz dos sintomas nos doentes com asma persistente grave².

Quadro 1- Definição de asma grave adaptado do consenso da *American Thoracic Society*³

Critérios Maiores	
1)	Tratamento contínuo (ou quase) com corticosteróides orais
2)	Necessidade de tratamento com corticosteróides inalados em altas doses (> 1260µg/dia de beclometasona ou equivalente)
Critérios Menores	
1)	Necessidade de tratamento diário com medicação controladora dos sintomas como: β2 agonistas de longa ação, teofilina ou antagonistas dos receptores dos leucotrienos.
2)	Necessidade de β2 agonista de curta ação diariamente (ou quase), para controle dos sintomas.
3)	Obstrução persistente das vias aéreas (VEMS < 80%; variabilidade diurna do DEMA > 20%).
4)	Uma ou mais visitas não programadas (S.U./Médico Assistente) por ano devido à asma.
5)	Três ou mais ciclos de corticoterapia oral por ano
6)	Deterioração clínica e da função pulmonar após redução de ≤ 25% da dose de corticoide oral ou inalado.
7)	Antecedentes de crise de asma "quase fatal".

Corticoterapia inalada e sistêmica

Importa estabelecer para cada doente a dose máxima eficaz de corticosteróide inalado basal e a dose mínima de corticosteróide sistêmico, necessária ao controle da doença, naquele momento. Estudos demonstram diminuição progressiva da curva dose/resposta com budesonida e propionato de fluticasona superiores a 800 e 400µg/dia respectivamente. No entanto, está documentado, em alguns casos, ganho de eficácia com doses de propionato de fluticasona superiores a 1000µg/dia⁹. Recomenda-se nos casos de asma grave o aumento da frequência de administração, pois observou-se ganho de eficácia com quatro doses diárias, em alternativa às duas normalmente recomendadas^{6,8,9}.

Deve preferir-se corticosteróides orais de vida média intermediária (prednisona, prednisolona, deflazacorte, metilprednisolona), em dose única matinal ou, se necessário em duas tomas, efetuar dose única às 15 horas, por se ter demonstrado um DEMA noturno idêntico ao obtido com a administração 12/12horas¹⁰. Também a administração em dias alternados é preferível, pela diminuição dos efeitos secundários, mas, em geral, é insatisfatória nestes casos^{9,10}. Devemos efetuar um ajuste periódico da dose mínima de corticosteróide oral em função da gravidade. Concomitantemente é importante associar medidas que previnam a osteoporose como bifosfonatos, exercício regular e dieta com suplemento de cálcio e vitamina D. É recomendado o controle regular da glicemia, da pressão arterial, de doença gastrointestinal como o refluxo gastroesofágico e também vigilância oftalmológica.

Deve considerar-se a possibilidade do aumento do metabolismo dos corticosteróides por medicação associada como a carbamazepina, rifampicina, uso excessivo de broncodilatadores ou por hábitos tabágicos marcados⁹.

Broncolitadores e xantinas

Como complemento na ação dos corticosteróides inalados está indicada a terapêutica com agonistas β2 adrenérgicos de longa duração e xantinas de liberação lenta. É recomendado o controle regular da teofilinemia, com o objetivo de mantê-la dentro dos níveis terapêuticos. Comprovou-se o benefício da teofilina em cinco doentes com asma corticosteroide dependente. Em casos pontuais a associação de antagonistas dos receptores dos leucotrienos é útil, particularmente, nos casos de asma induzida pela aspirina^{2,11}.

Novas moléculas

A aposta em novas moléculas como a Ciclesonida é promissora. Trata-se de um fármaco sob a forma de pró-droga, que é ativada localmente nos pulmões e a porção de

droga não ativada é eliminada, com conseqüente redução da sua biodisponibilidade e dos efeitos adversos^{12,13}.

Estudos recentes com o Brometo de tiotrópio documentam efeitos na inibição da hipertrofia e contratilidade do músculo liso e na expressão de miosina; o que sugere potencial intervenção na prevenção da "remodelação". Assim, tem particular interesse nos asmáticos com genótipo Arg/Arg e com alterações inflamatórias crônicas superponíveis às observadas na bronquite crônica^{14,15}.

Terapêutica farmacológica alternativa

Na presença de asma grave é importante caracterizar os diferentes fenótipos, o que implicará em diferentes abordagens terapêuticas^{3,8}. Consideramos "asma corticosteroide dependente" os casos em que a dose diária de corticosteroide necessária ao controle dos sintomas, é superior a 10 mg prednisolona ou equivalente e se observa rápida deterioração da função pulmonar, quando se diminui 2,5 a 5 mg prednisolona/semana. Por outro lado, há casos raros designados de "asma córtico-resistente" que respondem apenas a doses muito altas de corticosteroide sistêmico, mas com resposta eficaz aos broncodilatadores, não se observando subida do VEF1 ≥ 15%, quando se administram doses de prednisolona oral ≥ 40 mg/dia, durante 14 dias. Estes apresentam, em geral, fenótipo de asma grave desde primeiros anos de vida, não se observando redução dos eosinófilos, nem os efeitos secundários esperados de corticoterapia de longa duração⁷.

Nos casos de asma córtico-resistente e córtico-dependente deve considerar-se a possibilidade de iniciar terapêuticas alternativas, com o objetivo de diminuir a dose de corticosteroide sistêmico e/ou melhorar o controle da inflamação^{8,9,16}. A dificuldade reside na avaliação do risco/benefício destas terapêuticas, que deve ser reavaliado periodicamente. Estão referidas no quadro 2 os fármacos alternativos já utilizados nestas formas de asma.

Quadro 2- Terapêuticas imunomoduladoras alternativas na asma grave

Terapêuticas alternativas
Metotrexato
Ciclosporina A
Sais de ouro
Azatrioprina
Hidroxicloroquina
Dapsona
Macrólídeos
Imunoglobulina intravenosa
Heparina inalada
Furosemida inalada
Anti-IgE
Outras: IL-4R solúvel, anti-IL-5, a IL-12 e IFN γ, Acunpultura, etc

Metotrexato (MTX)

O efeito poupador de corticosteroide do MTX na asma foi observado acidentalmente em 1940, num doente com psoríase e asma grave. É um antagonista do ácido fólico, com comprovada ação antiinflamatória e imunomoduladora em baixas doses. Foram demonstrados mecanismos antiinflamatórios *in vitro* pela redução da produção da IL-1, da liberação de IL-6, IL-8 e PAF; da inibição da liberação de histamina por basófilos e redução da quimiotaxia de neutrófilos induzida por LTB4 e complemento. Não interfe-

re *in vivo* no metabolismo dos corticosteróides, mas aumenta a sensibilidade dos monócitos aos efeitos dos corticosteróides¹⁷.

A dose recomendada é 10mg/m² de superfície corporal/semana ou 0,06mg/kg/semana/ (máx. 25mg) em administração única. A absorção é dose-dependente e influenciada pela alimentação. Entre os fármacos que interferem com a sua farmacocinética destacam-se o probenecide, diuréticos, antiinflamatórios não-hormonais e salicilatos. Por outro lado diminui o *clearance* hepático da teofilina em cerca de 19%.

Os efeitos secundários são em geral transitórios e reversíveis. Destacam-se por ordem decrescente de frequência sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal), úlceras e estomatite, cefaléias, rash, infecções respi-

ratórias e nos casos de tratamento prolongado raramente pancitopenia, fibrose hepática, cirrose ou fibrose pulmonar.

No quadro 3 são apresentados onze estudos randomizados com MTX na asma grave. Observa-se comprovada eficácia clínica, com ligeira diminuição da corticoterapia sistêmica em seis ensaios. Em um mais recente em 16 asmáticos corticodependente (> 15 mg/ dia prednisolona) tratados com 15mg MTX/IM durante 28 semanas, observa-se redução da prednisolona a partir 16^a semana¹⁷. Outros autores consideram neste momento injustificado o uso de MTX na asma grave, pelo elevado risco de toxicidade¹⁸. Em crianças as observações têm sido similares às do adulto, mas os estudos são escassos e na maioria dos casos limitam-se a um número reduzido de crianças¹⁹.

Quadro 3 - Ensaios randomizados com metotrexato (MTX) na asma grave () nº de pacientes que completaram o ensaio, R = rash; L = alterações dos testes de função ventilatória; G = gastrintestinais; M = morte; I = complicações infecciosas; C = cefaléias, U = úlceras orais. NR = não referido. Adaptado de Niven, *Argyros*¹⁶

Estudo / ano	Desenho	Nº dts	MTX dose/sem.	Duração (semanas)	Redução cort. sist.	Resposta MTX	Efeitos adversos
Mullarkey et al. 1988	cruzado	22 (14)	15 PO	2x12	sim	sim (p=0,01)	G, R, P
Shiner et al. 1990	paralelo	69 (60)	15 PO	24	sim	sim (p<0,005)	P,G
Erzurum et al. 1991	paralelo	19 (17)	15 IM	12	sim(p<0,03)	não	G, M
Dyer et al. 1991	cruzado	12 (10)	15 PO	2x12	sim	sim (p<0,01)	mínimos
Trigg e Davies 1993	cruzado	18 (12)	30 PO	2x12	n.r.	não	HGIC
Taylor et al. 1993	cruzado	11 (9)	15 PO	2x24	sim	não	G, P, O
Stewart et al. 1994	cruzado	24 (21)	15 PO	2x12	não	sim(p=0,0045)	mínimos
Coffey et al. 1994	cruzado	14 (11)	7,5-15 PO	2x12	sim (p<0.01)	não	G,A,R,H
Kanzow et al. 1995	paralelo	24 (21)	15 PO	16	sim (p<0.01)	sim (p<0,01)	G
Ogirala et al. 1995	paralelo	19 (19)	15 PO	24	n.r.	não	G,L,R,O
Hedman et al. 1996	cruzado	13 (12)	15 PO	2x12	sim	sim (p<0,05)	G,N

Segundo Hellmich et al o MTX poderá ser o fármaco de eleição nos casos de asma brônquica córtico-dependente com "elevado risco" de Síndrome de Churg-Strauss²⁰.

Ciclosporina A (CsA)

A CsA é extraída de um fungo e, desde 1984, tem-se mostrado benéfica na prevenção da rejeição de transplantes. Mais recentemente tem sido utilizada em baixas doses, com ação antiinflamatória, em várias doenças crônicas, inclusive na asma.

Atua preferencialmente na inibição dos linfócitos T (CD4) e conseqüentemente na produção de IL, nomeadamente a IL-2. Este mecanismo de ação torna-a promissora no controle dos processos inflamatórios subjacentes na asma³.

O papel da CsA na modelação da resposta inflamatória na asma grave foi demonstrado em modelos animais e confirmado em doentes com asma grave, com diferente eficácia em diferentes estudos. Estão referidos no quadro 4, três estudos randomizados duplamente cegos controlados com placebo, que incluíram um total de 96 doentes

com asma córtico-dependente. A dose de CsA utilizada foi de 5mg/kg/dia, por via oral durante 12 a 36 semanas. Em geral podemos observar redução discreta da dose de corticosteroide oral²¹⁻²³. Foi também administrado com sucesso em alguns casos em idade pediátrica²⁴.

Os efeitos adversos são a principal limitação da prescrição deste fármaco. Os efeitos secundários são dose dependente e incluem com alguma frequência tremor, hipertensão, hirsutismo, hipertrofia gengival, infecções e nefrotoxicidade. Devido ao risco de efeitos adversos graves alguns autores não recomendam a CsA como agente poupador de corticosteróides na asma córtico-dependente²⁵.

A ciclosporina inalada revelou-se eficaz na prevenção da rejeição crônica e melhora da função pulmonar após o transplante pulmonar e no tratamento da bronquiolite obliterante. A aplicação da forma inalada está limitada pelas suas propriedades hidrofóbicas, mas conseguiu-se melhorar a solubilidade com as fórmulas em pó. O complexo ciclodextrina mostrou-se eficaz na inibição *in vivo* das células inflamatórias no lavado broncoalveolar do rato, nomeadamente na diminuição significativa do número de eosinó-

filos após estimulação antigênica²⁶. O aumento da deposição pulmonar *in vitro* foi conseguido sob a forma de complexo hidroxipropil-a-ciclodextrina e é uma nova aposta

nas potencialidades da CsA inalada no tratamento da asma grave²⁷.

Quadro 4 - Ensaios randomizados controlados com placebo com Ciclosporina A na asma grave (CsA = 5mg/kg/dia)

	nº dts	duração do estudo	corticosteróide	Melhora da função pulmonar
Alexander et al. 1992 ²¹	33	12 sem	48%	17% VEF1
Lock et al. 1996 ²²	39	36 sem.	62% 25% placebo	9,4% DEMI
Nizankowska et al. 1995 ²³	34	12+22+6 sem	melhora ligeira	sem efeito

Auranofina

A eficácia dos sais de ouro nos processos inflamatórios e auto-ímmunes foi demonstrada no tratamento da artrite reumatóide e outras doenças do tecido conectivo. A síntese da auranofina, sal de ouro utilizado por via oral e com efeitos tóxicos limitados, fez ressurgir a crisoterapia na terapêutica da asma.

Presume-se que o seu mecanismo de ação se deva à diminuição da fagocitose pelos macrófagos e neutrófilos e da sobrevivência do eosinófilo. Diminui também a produção de prostaglandinas e a resposta proliferativa dos linfócitos ao antígeno.

Analisamos três ensaios prospectivos randomizados publicados, que incluíram um total de 275 asmáticos corticoides dependentes (prednisona ≥ 10 mg/dia), a quem foi administrado auranofina na dose de 3mg /2 vezes dia/durante 6 meses. Observou-se redução de 50% da dose prednisona oral em 60% dos doentes com auranofina *versus* 32% com placebo e ainda diminuição significativa da IgE sérica. Os autores concluem que a auranofina mostrou, em geral, efeito ligeiro como poupador de corticosteróides²⁸.

Entre os efeitos adversos referidos destaca-se: diarreia, rash pruriginoso, citopenias, hematúria, proteinúria, ulcerações orais e síndrome nefrótica.

Pelos efeitos colaterais e a necessidade de monitorização e eficácia clínica discutível alguns autores não recomendam o uso de auranofina na asma córtico-dependente²⁹.

Imunoglobulina endovenosa (IGEV)

O tratamento com IGEV está indicado na asma persistente associada a resposta deficiente de anticorpos, enquanto a sua indicação na asma córtico-dependente permanece controversa.

Os mecanismos imunomoduladores ainda não esclarecidos. Demonstrou-se atuação na inibição da diferenciação das células B em células produtoras de anticorpos, na neutralização de alérgenos por anticorpos IgG alérgeno-específicos. O seu mecanismo de ação poderá dever-se também à presença de anticorpos anti-idiotipo ou redução de linfócitos T.

Estão referidos no quadro 5 três estudos randomizados controlados por placebo em asmáticos tratados com dose altas de IGEV (1 a 2gr/kg/mês), não se observando benefício clínico significativo. Os autores concluem que embora os estudos "abertos" iniciais fossem promissores, os ensaios mais recentes "duplamente cego" não demonstraram eficácia clínica³⁰⁻³².

Quadro 5 - Ensaios randomizados controlados com placebo com IGEV na asma grave. (*) > diminuição do corticosteróide nos 17 pacientes com > doses iniciais de corticosteróide oral (> 5mg/dia)

	Nº pacientes com Asma Grave	Duração do estudo	Redução do corticosteróide	Função pulmonar
Niggemann et al 1998 ³⁰	31	2 meses	não	sem melhora
Kishiyama JL et al. 1999 ³¹	40 (2gr IGIV 1 gr IGIV 2 gr alb.)	6 meses (interrupção: 2 cefaleias e 1 meningite asséptica)	3 grupos	sem melhora
Salmun et al. 1999 ³²	28 (2gr IGIV 400 mg 3/3s 2 gr alb.)	9 meses	2 grupos (*)	sem melhora

Terapêutica Anti-IgE - Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante anti-IgE constituído por uma cadeia K IgG1 humana (rhuMAB-E25). Liga-se à IgE livre circulante impedindo a sua fixação aos receptores de alta afinidade para a IgE dos

mastócitos e eosinófilos e diminui a afinidade dos receptores da IgE ao alérgeno. Tem sido demonstrada a sua eficácia em doentes com asma alérgica persistente grave. Está recomendado em idade \geq a 12 anos; a dose e frequência de administração são determinadas pela IgE total

de base e peso corporal: 0,016 mg/kg/IgE (UI/mL), administrada a cada duas ou quatro semanas por via subcutânea. Existem tabelas posológicas que facilitam o cálculo da dose a administrar. Não se recomenda este tratamento para níveis de IgE total > a 700 UI/mL. É necessária a supressão de IgE circulante até 25ng/ml para se atingir uma resposta clínica adequada. O doente deve ser reavaliado ao final de 16 semanas de tratamento.

O tratamento com omalizumabe tem se mostrado seguro e bem tolerado sendo freqüentes reações de eritema, dor e prurido no local da picada, cefaléias e urticária de duração rápida. Esses episódios são em geral transitórios e regredem sem tratamento.

Entre os estudos publicados salienta-se o INNOVATE que avaliou 419 doentes adultos com asma persistente grave tratados com anti-IgE subcutânea durante 28 semanas³³ e uma meta-análise recente de 14 estudos controlados por placebo³⁴. Nestes estudos foi avaliada e analisada a eficácia e segurança do omalizumabe, endovenoso ou subcutâneo em 3143 doentes adultos e crianças, com asma alérgica grave e aumento da IgE. Em geral documentou-se redução significativa dos níveis de IgE sérica e redução significativa das doses de corticosteróides inalados no grupo com omalizumabe comparativamente ao grupo placebo. Houve ainda aumento significativo do número de doentes que conseguiram reduzir em mais de 50% ou mesmo descontinuar a dose de corticosteróide sistêmico. Assistiu-se a redução significativa do número de exacerbações agudas com conseqüente melhoria da qualidade de vida destes doentes^{34,35}. A anti-IgE foi bem tolerada e os efeitos adversos limitados ao local de administração. São necessários mais estudos, particularmente na população pediátrica para avaliar a sua eficácia e segurança³³⁻³⁵.

Outros tratamentos

Macrolídeos - Foi sugerida ação poupadora de corticosteróides com a Troleandomicina (TAO) e posteriormente com a Oleandromicina e a Telidromicina³⁵⁻³⁷. Atualmente sabe-se que estes fármacos diminuem o metabolismo hepático e a excreção dos corticosteróides, sobretudo da metilprednisolona. Não há evidência clínica de que o efeito se deva ao controle da infecção crônica por *Clamídia*³⁶. Num ensaio prospectivo randomizado em 73 asmáticos córtico-dependentes avaliou-se o efeito de 25mg/dia/TAO versus placebo. Observou-se redução significativa da corticoterapia ao fim de um ano. Sem benefício significativo nas agudizações ou nos efeitos secundários da corticoterapia³⁷. Não há evidência suficiente que sustente o uso de TAO nestes doentes³⁸.

Lidocaína inalada - Parece ter efeitos imunorreguladores dos linfócitos T, por inibir a sua resposta proliferativa, a expressão de RNAm e a produção de IL-5 e de IFN γ .

Documentou-se o benefício clínico em casos isolados, com lidocaína 2%, na dose máxima de 80mg/3id^{39,40}. Para alguns autores poderá constituir a primeira alternativa "não tóxica" em doentes com asma córtico-dependente, particularmente útil em crianças⁴¹.

Acupuntura e Homeopatia - As meta-análises realizadas não demonstraram eficácia destas terapêuticas na asma grave⁴².

Terapêuticas em fase experimental

Têm sido desenvolvidos estudos com novas moléculas como os agonistas não esteróides dos receptores dos glicocorticóides e anticorpos monoclonais ou receptores solúveis contra citocinas envolvidas na persistência da inflamação na asma grave: anti-IL-4, anti-IL-2, anti-IL-5, anti-IL-12, anti-IFN γ e anti TNF α (etanercepte)⁴³.

O avanço no conhecimento dos diferentes mecanismos moleculares de gravidade e a farmacogenética da córtico-resistência (ex. ADAM 33) irá provavelmente permitir no futuro a síntese de inibidores da ativação do receptor e do gene dos corticosteróides^{44,45}.

Experiência do Serviço de Imunoalergologia dos HUC

Durante os anos de 1994 e 1995 os especialistas do Serviço de Imunoalergologia dos HUC efetuaram um protocolo constituído por três estudos em paralelo, para avaliar a eficácia de terapêuticas alternativas, em doentes com asma persistente grave, com o objetivo de reduzir o recurso à corticoterapia sistêmica necessária ao controle da doença. Foram seleccionados 31 asmáticos córtico-dependentes, com idades superiores a 20 anos que necessitaram de uma dose média diária superior ou igual a 8mgs de metilprednisolona, no último ano, e que cumpriam terapêutica diária com budesonida \geq 1200mg, β_2 agonistas e xantinas. Os doentes foram submetidos a controle clínico, funcional e laboratorial mensal. Procedeu-se a um período pré-tratamento de quatro semanas e posteriormente foram incluídos aleatoriamente em diferentes protocolos terapêuticos com: ciclosporina A (CsA), dapsona (diaminosulfona) e auranofina.

O grupo da CsA A (n=6) foi tratado durante 15 semanas, com dose de 5mg/kg/dia. Verificou-se redução da dose cumulativa média de corticosteróide oral necessário ao controle da doença mais notório após a 6ª semana de tratamento (fig 1). Todos os doentes foram submetidos a controles semanais de ciclosporinemia e a dose ajustada de modo a manter níveis de CsA entre os 100 e 15ng/ml. Dois doentes mantiveram o tratamento durante um ano. Os efeitos adversos referidos por cinco doentes, regrediram com a redução da dose⁴⁶.

O grupo da dapsona (n=12) foi tratado com 100mg/dia durante oito meses, seguido de avaliação de quatro meses sem terapêutica. No final do 8º mês de tratamento observou-se redução ou suspensão do corticosteróide oral em seis doentes, que reverteu no período de suspensão do tratamento⁴⁷.

O grupo da auranofina (n=13) foi submetido a tratamento durante oito a 18 meses na dose de 3mg/2vezes/dia. Só nove concluíram o estudo: um foi retirado por aumento das enzimas hepáticas, três por não cumprimento da terapêutica e um por opção. Observou-se redução > 50% ou suspensão do corticosteróide oral em oito dos 13 doentes, sem alterações da função ventilatória. Não foram de-lectados efeitos adversos importantes⁴⁸.

Os protocolos desenvolvidos não permitem concluir pela real eficácia científica destas terapêuticas o que teria de envolver estudos randomizados duplamente cegos e cruzados.

Concluimos em geral que estas terapêuticas poderão constituir opções terapêuticas alternativas nos casos asma de maior gravidade e que resposta variável observada reflète a heterogeneidade da doença.

Conclusão

Na abordagem na asma persistente grave a confirmação do diagnóstico, a identificação dos desencadeantes, a avaliação da técnica inalatória e a adesão e os fatores psicossociais envolvidos, devem estar na primeira linha da avaliação destes doentes.

O controle do doente com asma grave obriga à avaliação clínica regular e o plano terapêutico deve ser personalizado, dinâmico e sistemático e basear-se numa de terapêutica combinada com doses máximas de corticosteróide

inalado e dose mínimas corticosteróide sistêmico, necessárias ao controle da doença.

Nos casos raros de asma córtico-dependente ou córtico-resistente terapêuticas antiinflamatórias e imunomoduladoras “poupadoras” de corticosteróides (Metotrexato, Ciclosporina, Sais de ouro) devem ser equacionadas, mas devido aos potenciais efeitos adversos é imprescindível que se esgotem todas as eventuais causas de “não resposta” à terapêutica clássica.

Em geral a vantagem destas terapêuticas adicionais é pequena, mas poderá ser significativa se minimizar as complicações da corticoterapia a longo prazo ou risco de eventos fatais. O risco parece compensar o benefício naqueles casos controlados apenas com doses muito altas de corticosteróides orais.

O desenvolvimento no futuro de novas terapêuticas e a identificação genética dos doentes “córtico-resistentes” poderá permitir o início precoce de terapêuticas alternativas e melhoria da qualidade de vida e prognóstico destes doentes.

Referências

- Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 487-94.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHI publication 2005. National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute. www.ginasthma.org.
- Wenzel S, Szefler SJ. Managing severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 508-11.
- Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, Laforest L, Yin DD, Nocea G, et al. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respir Med.* 2006; 100: 140-7.
- Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma. Current understanding, recommendations and unanswered questions. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 2341-51.
- The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
- Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: S125-40.
- Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 519-21.
- Chung KF, Stirling RG, Chanez P, Godard P. Severe therapy resistant asthma. *Eur Respir Mon.* 2003; 23: 312-38.
- Beam WR, Weiner DE, Martin RJ. Timing of prednisone and alterations of airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1524-30.
- Brenner M, Berkowitz R, Marshall IN, Strunk RC. Need the theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988; 18: 143-50.
- Szefler S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M, Kundu S, Banerji D. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 1104-14.
- Bateman E, Karpel J, Casale T, Wenzel S, Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest.* 2006; 129: 1176-87.
- Kanazawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling. *Curr Opin Pulm Med.* 2006; 12: 60-7.
- Gross N. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *J Eur J Pharmacol.* 2006; 533: 36-9.
- Niven AS, Argyros G. Alternate Treatments in Asthma. *Chest* 2003; 123: 1254-65.
- Corrigan CJ, Shiner RJ, Shakur BH, Ind PW. Methotrexate therapy of oral corticosteroid-dependent asthmatics reduces serum immunoglobulins: correlation with clinical response to therapy. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 579-84.
- Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 116-23.
- Solé D, Costa-Carvalho BT, Soares FJ, Rullo VV, Naspitz CK. Methotrexate in the treatment of corticoid-dependent asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1996; 6: 126-30.
- Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5: 25-35.
- Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet.* 1992; 339: 324-8.
- Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 509-14.
- Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bochenek G, Sladek K, Domagala B et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporine. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1091-9.
- Coren ME, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. *Arch Dis Child.* 1997; 77: 522-3.
- Evans DJ, Cullinan P, Geddes DME. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2), CD002993.
- Fukaya H, Iimura A, Hoshiko K, Fuyumuro T, Noji S, Nabeshima T. A cyclosporin A/maltosyl-alpha-cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 213-9.
- Matilainen LA, Jarvinen K, Toropainen T, Auriola S, Jarvinen T, Jarho P. In vitro evaluation of the effect of cyclodextrin complexation on pulmonary deposition of a peptide, cyclosporin A. *Int J Pharm.* 2006; 318: 41-8.
- Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 317-24.
- Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2): CD002985.
- Niggemann B, Leupold W, Schuster A, Schuster R, v Berg A, Grubl A et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study on the effect of high-dose, intravenous immunoglobulin in children and adolescents with severe bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 205-10.
- Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C 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.
- Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 810-5.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60: 309-16.
- 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.
- 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.
- Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 1233-6.
- Ogiralala RG, Sturm TM, Aldrich TK, Meller FF, Pacia EB, Keane AM et al. Single, high-dose intramuscular triamcinolone acetate versus weekly oral methotrexate in life-threatening asthma: a double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1461-66.
- Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002997.
- Hunt LW, Frigas E, Butterfield JH, Kita H, Blomgren J, Dunnette SL et al. Treatment of asthma with nebulized lidocaine: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 853-9.
- de Paz Arranz S, Rodriguez Mosquera M, Fernandez Parra B, Santaolalla Montoya M, Herrera Mozo I, Perez Pimiento A. Treatment with nebulized lidocaine in steroid-dependent asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005; 33: 231-4.
- Decco MI, Neeno TA, Hunt LW, O'Connell EJ, Yunginger JW, Sachs MI. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma.

- ma in children: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 ;82:29-32
42. Acupuncture Research Resource Centre and the British Acupuncture Council. *Fev 2002.*
43. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howarth PH, Haitchi HM, Babu S et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:496-506.
44. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *Allergy Clin Immunol* 2006;117:552-43
45. Holgate ST. Susceptibility genes in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6:345-8.
46. Tavares MB, Alendouro P, Lourenço M, Tomás MR, Pinto Mendes JA, Chieira C. Ciclosporina e Asma Brônquica Cortioides dependente. *Rev Port Imunoalergologia* 1993, 2: 64.
47. Pereira AC, Loureiro AC, Mendes JAP, Chieira C, Robalo Cordeiro AJA. Dapsone Treatment in Steroid-Dependent Asthmatic Patients. *Eur. Respir. Journal* 1994;7:714.
48. Faria E, Todo Bom A, Tavares MB, Pinto Mendes JA, Chieira C, Robalo Cordeiro AJA. Oral Gold Therapy in Steroid Dependent Asthma. *European Respiratory Journal* 1994;7:383.

Correspondência:

Dr^a Emilia Faria
Serviço de Imunoalergologia Piso 02
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 - Coimbra - Portugal
Fone. +351239400565
email: emiliamfaria@hotmail.com