

Pode o Nedocromil Ser Útil na Asma Córdico- dependente?

Carlos Antônio Riedi, Nelson Augusto Rosário Filho

Serviço de Alergia e Imunologia
Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR

Unitermos: Nedocromil, Corticóide, Asma.

Key Words: Nedocromil, Steroid, Asthma.

Resumo

A participação dos mastócitos e respectivos mediadores químicos e citocinas na reação inflamatória alérgica justifica o emprego de drogas profiláticas no tratamento da asma.

Embora o nedocromil seja recomendado para asma leve e persistente, há evidências de oferecer uma alternativa de tratamento para os asmáticos córtico-dependentes com a finalidade de reduzir a dose de corticóides administrados.

A asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas, com participação de diferentes células¹. Mastócitos juntamente com eosinófilos e linfócitos estão aumentados nas vias aéreas de pacientes com asma². Mediadores de mastócitos também estão aumentados em alérgicos, com concentração de histamina, triptase e prostaglandina D2 proporcional ao grau de obstrução e hiper-reatividade³. Os mastócitos e as outras células liberam citocinas (TNF a e IL-4)³ que aumentam a expressão de moléculas de adesão, responsáveis pelo recrutamento de eosinófilos da microcirculação e subsequente ativação. As citocinas e as proteases liberadas pelo mastócito têm a capacidade de iniciar e manter uma resposta inflamatória crônica das vias aéreas, evidência esta que oferece um mecanismo pelo qual o nedocromil sódico (NS) pode ser eficaz no tratamento da asma crônica³. O NS é recomendado para o tratamento da asma leve persistente¹.

O NS (piranoquinolina ácido dicarboxilase)⁴⁻⁷ é um agente antiasmático, não-esteróide, de uso inalatório desenvolvido para o tratamento da asma, para uso diário a longo prazo, que pode oferecer uma forma alternativa de tratamento preventivo para controle da asma associado ao corticóide inalado. Ele inibe a reação imediata e tardia em resposta à provocação por antígeno^{8,9}, broncoconstrição induzida por exercício^{10,11} e SO₂^{3,5,6,10,12,13}. O NS também reduz a reatividade brônquica em indivíduos alérgicos por pólen^{5,10} durante a estação polínica. Ainda, o NS inibe o aumento na quimiotaxia e adesão de eosinófilos, assim como bloqueia a

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do NS no tratamento da asma esteróide dependente estável. Foram estudados 26 pacientes de maneira randomizada, duplo-cega, controlada por placebo. Os pacientes tiveram sua medicação mantida e receberam NS ou placebo por meio de nebulização durante um período de três meses. A eficácia do tratamento foi avaliada de acordo com um questionário sobre qualidade de vida dos pacientes em relação à asma, um registro clínico diário e testes de função pulmonar. No diário clínico eram registradas as medicações usadas diariamente, 24 horas antes e o valor do PFE de manhã e à noite, antes do uso de β_2 . Um questionário de 32 itens foi administrado por um único entrevistador, especialmente para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com asma. Dos doze pacientes que completaram o tratamento com NS, 50% mostraram boa resposta clínica. Contudo, nenhum dos pacientes que recebeu placebo apresentou melhora. O número de crises de asma em que pulsos de prednisolona foram usados e a frequência de consultas por piora da asma foram menores no grupo que usou NS. Somente um paciente do grupo que teve boa resposta teve crise de asma no período de tratamento. No grupo de pacientes do NS, as mudanças no VEF₁ não foram significativas na quarta e oitava semanas, mas aumentou significativamente após 12 semanas de tratamento. O PFE de manhã não mostrou mudança após quatro semanas, mas melhorou significativamente na oitava semana e na décima segunda semana. Ainda, a variabilidade do PFE mostrou redução significativa na oitava semana e na décima segunda semana. O uso de β_2 estava intimamente relacionado com a variabilidade do PFE. Após quatro semanas de tratamento, uma redução no uso de salbutamol foi observada. Esta diferença ficou mais clara na oitava e na décima segunda semanas. Dos 12 pacientes que completaram o tratamento, seis demonstraram redução de mais de 50% no uso de salbutamol.

Em todos, a qualidade de vida do grupo que recebeu NS aumentou ao final do tratamento. O NS produziu progressiva melhora na função pulmonar e na variabilidade do PFE. O aumento do PFE de manhã, variável especialmente sensível para flutuações na estabilidade da asma e a diminuição do uso de β_2 indicam diminuição da gravidade da asma.

liberação de proteína catiônica eosinofílica. No entanto, no estudo realizado por Manolitsas et al.², o primeiro com biópsia brônquica, o NS não mostrou alterações significativas no número de células na biópsia brônquica e no lavado broncoalveolar quando comparado com placebo.

Admite-se que o mecanismo de ação seja pelo bloqueio de cloro. O íon cloro facilita a despolarização e geração de potenciais de ação de nervos sensoriais. Considera-se que o NS, assim como o cromoglicato, não atuam nos canais de cálcio, porém diminuem o influxo de cálcio para dentro das células¹⁴. O NS bloqueia a condutância intermediária dos canais de cloro em mastócitos³. O influxo de cloro através dos canais de cloro pode fornecer a hiperpolarização da membrana necessária para facilitar o influxo de íons cálcio nas células não-excitáveis.

O NS inibe a liberação de histamina, leucotrieno C4 e prostaglandina D2 em mastócitos do pulmão de primatas, e de histamina em mastócitos de humanos^{3,6,7}. Além disso, tem mostrado ser uma droga segura e bem tolerada no tratamento da asma², com efeitos colaterais descritos de náusea, vômito, gosto ruim^{6,15}, irritação de garganta e cefaléia⁶.

Muitos pacientes com asma grave requerem altas doses de corticóides por via inalatória; contudo, tal procedimento é potencialmente arriscado^{5,12,16,17}. Uma recente revisão dos efeitos adversos de corticóide indica que candidíase e disfonia são dependentes das doses empregadas e que a supressão adrenal pode ocorrer quando doses diárias excedem 1500mcg por dia^{5,15,18}. A associação de medicação não-esteróide pode reduzir a necessidade de corticóide inalado para controle dos pacientes, mostrando um efeito poupador de corticóide¹⁹, além de reduzir o risco de efeitos adversos^{5,12,15,18}. Com estes fundamentos, opções não-esteróides têm sido consideradas no tratamento da asma.

O objetivo desta revisão foi avaliar trabalhos que usaram o NS no tratamento de pacientes asmáticos com doença moderada a grave, corticóide-dependente, com bons resultados. Pelo menos cinco estudos^{5,6,10,20,21} avaliam a eficácia do NS na asma córtico-dependente.

Bone et al.¹⁰ avaliaram 89 adultos recebendo corticóide inalado e β_2 . O estudo foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Durante um período de 2 a 4 semanas, o tratamento com corticóide inalatório foi reduzido, quando possível, para produzir um nível comparável de sintomas na população em estudo. O tratamento foi realizado por 4 semanas e avaliada a gravidade da asma através de um registro diário de escore de sintomas, PFE (pico de fluxo expiratório), uso de β_2 e função pulmonar. Os pacientes adultos com asma moderada, em tratamento com corticóide inalatório e β_2 , receberam NS 4mg 4 vezes ao dia, num total de 16 mg ao dia, durante 4 semanas. Os resultados foram

Neste estudo, dado o grau da doença dos pacientes, a redução da necessidade de pulsos de prednisolona no grupo NS atesta seu efeito estabilizante na asma, que poderia ser parcialmente justificado pelo bloqueio na atividade do linfócito²⁷.

Wells et al.²¹ avaliaram a eficácia e segurança do NS (16 mg e 8 mg por dia) em 54 adultos com asma crônica esteróide-dependente, que faziam uso regular de β_2 e corticóide por via inalatória (média de 1462 ± 669 mcg por dia). O estudo foi duplo-cego, randomizado, cruzado e controlado por placebo. Vinte pacientes receberam NS como tratamento adicional, em dose de 4 mg, quatro vezes ao dia; vinte e dois, NS, 4 mg, duas vezes ao dia e doze receberam placebo. Cerca de 50% dos pacientes reclamaram do gosto amargo do NS. Neste estudo, a inclusão de NS no tratamento promoveu melhora subjetiva dos sintomas apesar das altas doses de corticóide inalado. Houve diminuição da gravidade e os pacientes consideraram o tratamento efetivo. Na análise dos escores diários, os sintomas e o uso de β_2 agonista diminuíram significativamente. A melhora da função pulmonar também foi significativa e, em geral, o tratamento foi bem tolerado. Embora houvesse tendência de melhores resultados para o uso do NS quatro vezes ao dia, estas diferenças não foram estatisticamente significativas quando comparadas com o NS, duas vezes ao dia.

Com base nestes trabalhos, com rigor científico e “design” adequado, achamos que o NS tem seu lugar no tratamento da asma leve e talvez até mesmo nas formas mais graves. Melhora a qualidade de vida dos asmáticos, diminui o uso de β_2 agonista inalado, melhora algumas variáveis da função pulmonar, com pouco ou nenhum efeito colateral. A evidência recém-encontrada de que os mastócitos de seres humanos são capazes de liberar proteases e citocinas, que têm a capacidade de iniciar e manter resposta inflamatória crônica das vias aéreas, oferece mecanismo pelo qual a eficácia do NS pode ser explicada no tratamento da asma crônica²⁸.

Ainda assim, alguns trabalhos contrariam os resultados ora apresentados, o que estimula a realização de novos estudos buscando esclarecer se o NS pode reduzir a dose de corticóides inalatórios e sistêmicos na asma grave córtico-dependente, desde que a relação custo/benefício justifique esta associação^{4,15,25}.

Summary

The role of chemical mediators and cytokines released by mast cells in the inflammatory allergic reaction is well known. It justifies the use of prophylactic agents in the treatment of asthma. Although Nedocromil is recommended for mild persistent asthma there are some evidences that it could be an alternative as a steroid sparing drug in steroid dependent asthmatics.

Referências bibliográficas

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood

significativos para os sintomas de asma noturna e diurna além de melhora significativa para o PFE no período da manhã. Mudanças na necessidade diária de β_2 durante o tratamento com NS comparado com placebo também foram significativas. Houve uma sensível redução no VEF1 (volume expiratório forçado no 1º segundo), na CVF (capacidade vital forçada), no PFE durante a fase inicial do estudo (pré-nedocromil) devido à redução da dose do corticóide inalado. Durante a fase de tratamento houve um aumento destes volumes, mais rápido no grupo do NS, que foi significativa para o PFE na segunda semana.

O NS não compensou a retirada abrupta de corticóide inalatório. Em pacientes que utilizavam 500 mcg por dia, ele foi capaz de manter o controle dos sintomas após a retirada do corticóide inalado. Neste estudo, controlado com placebo, a inalação de NS 16mg por dia foi um tratamento adjunto efetivo e seguro para pacientes adultos com asma córtico-dependente, com melhor controle dos sintomas de asma e redução da dose de corticóide inalatório.

Rebuck et al.⁶ avaliaram a eficácia do NS na asma durante três meses, através de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Recentemente tem-se verificado que mesmo em pacientes com asma leve, ocorre inflamação da via aérea^{6,22} e que a intensidade do processo inflamatório pode ser responsável pela continuidade da asma^{6,23}. Como o NS tem propriedades antiinflamatórias *in vivo* e *in vitro*²⁴, ele foi avaliado em um grupo de pacientes com asma córtico-dependente com relação à sua tolerância e efeitos benéficos. O estudo avaliou 188 pacientes adultos, com asma estável de moderada a grave, recebendo corticóide inalatório, β_2 e prednisona de manutenção (33% no grupo do NS). Cento e vinte e sete receberam NS e 61 receberam placebo de maneira randomizada por um período de 12 semanas. O objetivo do estudo foi observar a tolerância da droga e avaliar um melhor controle dos sintomas. A melhora foi observada na redução do escore de sintomas e no uso de β_2 agonista. No entanto, não houve melhora significativa da função pulmonar.

Os resultados deste estudo mostraram melhora e sugerem que há um papel para o NS no tratamento de manutenção da asma moderada para grave. Embora não houvesse melhora do VEF1 e somente uma pequena melhora no PFE, a diminuição do uso de β_2 e a melhora clínica subjetiva sugerem que havia benefício relacionado à droga no estudo. Sintomas de asma podem não necessariamente se correlacionar com testes de função pulmonar feitos uma vez a cada quatro semanas. Nos pacientes com "asma estável", a melhora dos sintomas é talvez o melhor indicador de eficácia. Parece então que o NS seria uma alternativa para o manejo do processo inflamatório na asma.

Svendsen et al.⁵ avaliaram 35 pacientes com asma moderada ou grave que recebiam altas doses de beclometasona (acima de 1000 mcg por dia). O estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os pacientes foram avaliados durante um período de quatro

Institute. Publication number 95-3659, January 1995.

2. Manolitsas ND, Wang J, Devalia JL, Trigg CJ, McAulay AE, Davies RJ. Regular albuterol, nedocromil sodium and bronchial inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1925-30.
3. Holgate ST. A rationale for the use of nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J Allergy Immunol* 1996; 98:S157-60.
4. Goldin JG, Bateman ED. Does nedocromil sodium have a steroid sparing effect in adult asthmatic patients requiring maintenance oral corticosteroids? *Thorax* 1988; 43: 982-86.
5. Svendsen UG, Jorgensen H. Inhaled nedocromil sodium as additional treatment to high dose inhaled corticosteroids in the management of bronchial asthma. *Eur Resp J* 1991; 4: 992-99.
6. Rebuck AS, Kesten S, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Gruber J, Laberge F, Chuy EL, Keshmiri M, MacDonald GF, Malo JL, Mazza J, Moote DW, Sandham JD, Thomas P, Yeung M. A 3-month evaluation of the nedocromil sodium in asthma. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of nedocromil sodium conducted by a Canadian Multicentre Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 612-17.
7. Eady RP. The pharmacology of nedocromil sodium. *Eur J Resp Dis* 1986; 69 (suppl 147): 112-9.
8. Youngchaiyud P, Lee TB. The effect of nedocromil sodium on the immediate response to antigen challenge in asthmatic patients. *Clin Allergy* 1986; 16: 129-34.
9. Dahl R, Pedersen B. Influence of nedocromil sodium on the dual asthmatic reaction after allergen challenge; a double-blind, placebo controlled study. *Eur J Respir Dis* 1986; 69 (suppl 147): 263-5.
10. Bone MF, Kubik MM, Keaney NP, Summers GD, Conolly CK, Burge PS, Dent RG, Allan GW. Nedocromil sodium in adults with asthma dependent on inhaled corticosteroids: a double-blind, placebo controlled study. *Thorax* 1989; 44: 654-59.
11. Shaw RJ, Kay AB. Nedocromil, a mucosal and connective tissue mast cell stabiliser, inhibits exercise-induced asthma. *The Br J Dis Chest* 1985; 79: 385-9.
12. Altounyan REC, Cole M, Lee TB. Inhibition of sulphur dioxide-induced bronchoconstriction by nedocromil sodium in non-asthmatics atopic subjects. *Ann Allergy* 1985; 55: 689.
13. Dixon CMS, Fuller RW, Barnes PJ. Effect of nedocromil sodium on sulphur dioxide induced bronchoconstriction. *Thorax* 1987; 42: 462-5.
14. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, Howart PH, Holgate ST. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 863-71.
15. Boulet LP, Cartier A, Cockcroft DW, Gruber JM, Laberge F, MacDonald GF, Malot JL, Mazza JA, Moote WD, Sandham JD, Thomas P. Tolerance to reduction of oral steroid dosage in severely asthmatic patients receiving nedocromil sodium. *Resp Med* 1990; 84:317-23.
16. Cott GR, Cherniack RM. Steroids and steroid sparing agents in asthma. *N Engl J Med* 1988; 318: 634-36.
17. Kruszynska YT, Greenstone M, Home PD, Cooke NJ. Effect of high dose inhaled beclomethasone dipropionate on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects. *Thorax* 1987; 42: 881-4.
18. Stead RJ, Cooke NJ. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Br Med J* 1989; 298: 403-4.
19. Edwards AM, Stevens MT. The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium (Tilade) in the treatment of asthma. *Eur Resp J* 1993; 6: 35-41.

semanas para estabelecer parâmetros basais e receberam tratamento com NS ou placebo durante um período de oito semanas. O objetivo do estudo foi comparar os efeitos adicionais do tratamento com NS ou placebo em pacientes com asma moderada para grave, que poderiam melhorar sua função pulmonar apesar de estarem usando pelo menos 1000 mcg de dipropionato de beclometasona diariamente. Dos 35 pacientes, 17 receberam NS e 18 receberam placebo. Foram avaliados através de escore clínico e testes de função pulmonar, reversibilidade do VEF₁ e provocação brônquica com histamina (PC20-histamina). Após quatro e oito semanas de tratamento, os pacientes foram reavaliados. Os escores dos sintomas de asma (asma diurna e noturna, dispnéia, tosse) melhoraram com o uso do NS, mas só foi significativo para asma diurna. O pico de fluxo expiratório máximo de manhã foi significativamente melhor quando comparado com o grupo placebo. Em relação à eficácia do tratamento, a opinião dos pacientes e clínicos favoreceu fortemente o NS. As provas de função pulmonar e PC20 não mostraram diferenças significativas nos dois grupos, mas alguns resultados evidenciaram a eficácia do NS no final de quatro semanas de tratamento. Os sintomas de asma noturna reduziram 28%; 30% a dispnéia; 41% os sintomas de asma diurna e 44% a tosse. O PFE da manhã e da noite melhorou aproximadamente 301/min. Estas melhoras ocorreram simultaneamente com a redução de β_2 inalado. Nenhum resultado foi observado com PC20-histamina, embora oito semanas possa ser um tempo relativamente curto para se detectar alguma mudança na hiper-reatividade brônquica.

O NS (16 mg por dia), como tratamento adicional ao corticóide inalatório (> 1000 mcg), produziu melhora nos sintomas e na função pulmonar em asmáticos de grau moderado para grave. O tratamento em geral foi bem tolerado, mas muitos pacientes comentaram o gosto amargo do nedocromil.

Marin et al.²⁰ conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, do NS na asma esteróide resistente (pacientes que têm asma não adequadamente controlada por corticóide, indiferentemente da via como a droga é administrada). Este fenômeno não tem explicação satisfatória. Os pacientes têm baixa capacidade para inibir a expressão de receptores de complemento de neutrófilos e a proliferação de macrófagos e linfócitos quando estas células são cultivadas na presença de corticóide²⁶. 

20. Marin JM, Carrizo SJ, Garcia R, Ejea MV. Effects of nedocromil sodium in steroid-resistant asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 602-10.

21. Wells A, Drennan PH, Jones D, Rea H, Thornley P. Comparison of nedocromil sodium at two dosage frequencies with placebo in the management of chronic asthma. *Resp Med* 1992; 86: 311-16.

22. Flint KC, Leung KBP, Hudspeth BN, Brostoff J, Pearce FL, Johnson NMcl. Bronchoalveolar mast cells in extrinsic asthma: a mechanism for the initiation of antigen-specific bronchoconstriction. *Br Med J* 1985; 291: 923-6.

23. O' Byrne PM, Hargreave FE, Kirby JG. Airway inflammation and hyperresponsiveness (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1987; 136 (suppl): 535-37.

24. Pauwels R. The current place of nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S151-6.

25. Paananen M, Karakorpi T, Kreus KE. Withdrawal of inhaled corticosteroid under cover of nedocromil sodium. *Eur J Respir Dis* 1986; 69 (suppl 147): 330-5.

26. Lane JJ, Lee TH. Glucocorticoid receptor characteristics in monocytes of patients with corticosteroid-resistant bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1020-24.

27. Mekori YA, Baram D, Goldberg A, Hershkoviz R, Reshef T, Sredni D. Nedocromil sodium inhibits T-cell function in vitro and in vivo. *J Allergy Immunol* 1993; 91: 817-24.

28. Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pawels R. Determinant mechanism of severity and treatment of asthma: the role nedocromil sodium. *Clin and Exp Allergy* 1995;25: 771-87.

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

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