

Opções terapêuticas na asma grave

Therapy options in severe asthma

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (4): 321-330

Emília Faria

Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC)

RESUMO

Estima-se que 10% dos asmáticos sofram de asma persistente grave. Estes doentes apresentam um controlo 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 severidade e optimização da terapêutica, com minimização dos secundarismos. Os doentes mantêm controlo inadequado dos sintomas e, apesar de administradas altas doses de corticóides inalados e agonistas β_2 de longa acção, frequentemente necessitam de medicação adicional com teofilinas de libertação lenta, anti-leucotrienos e/ou corticóides orais. Nos doentes com asma corticodependente ou corticorresistente outras opções terapêuticas devem ser equacionadas, como os fármacos poupadores de corticóides: ciclosporina, metotrexato, imunoglobulina endovenosa e sais de ouro. O omalizumab, anticorpo monoclonal anti-IgE, foi recentemente incluído nas alternativas terapêuticas disponíveis. Para se conseguir um controlo mais eficaz desta complexa doença é fundamental a caracterização futura dos diferentes fenótipos desta síndrome.

Palavras-chave: Asma grave, terapêutica da asma, metotrexato, ciclosporina, auranofina, imunoglobulina endovenosa, anti-IgE, omalizumab, novas terapêuticas na asma.

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 remain 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 or corticoreistant asthma additional options must be considered such as oral steroid-sparing agents: cyclosporin, methotrexate, intravenous immunoglobulin and gold salts. 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.

Key-words: Severe asthma, asthma therapy, methotrexato, intravenous immunoglobulin, anti-IgE, omalizumab, new treatments.

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 repercute em elevados custos económicos e sociais^{1,2,3}.

Entre as várias definições existentes de “asma grave”, “refractária” ou “de difícil controlo”, destaca-se a da *American Thoracic Society*, que considera asma grave quando o doente apresenta 1 ou 2 critérios *major* e pelo menos 2 critérios *minor* dos indicados no Quadro 1⁴.

Cabe aos especialistas o diagnóstico e seguimento regular desta patologia, já que exige uma investigação minuciosa no sentido da exclusão de patologias associadas, de incorrecta adesão ao tratamento e uma investigação seriada de gravidade da asma, através da avaliação de scores clínicos de sintomas e parâmetros de função pulmonar.

Quadro 1. Definição de asma grave adaptado do consenso da *American Thoracic Society*⁵

Critérios <i>major</i>
1) Tratamento contínuo (ou quase) com corticóides orais 2) Necessidade de tratamento com corticóides inalados em altas doses (> 1260 μ g/dia de beclometasona ou equivalente)
Critérios <i>minor</i>
1) Necessidade de tratamento diário com medicação controladora dos sintomas como: antagonistas β_2 de longa acção, teofilina ou antagonistas dos receptores dos leucotrienos. 2) Necessidade de agonista β_2 de curta acção diariamente (ou quase), para controlo dos sintomas. 3) Obstrução persistente das vias aéreas (VEMS < 80%; variabilidade diurna do DEMI > 20%). 4) Uma ou mais visitas não programadas (SU/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 \leq 25% da dose de corticóide oral ou inalado. 7) Antecedentes de crise de asma “quase fatal”.

O estudo ENFUMOSA demonstrou o “subtratamento” 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 sistémica (“asma corticodependente”) e outros com resposta aos broncodilatadores mas sem resposta eficaz à corticoterapia sistémica designados “corticorresistentes”^{7,8}.

À confirmação do diagnóstico de asma grave impõe-se uma avaliação clínica regular, com uma periodicidade ideal inferior a 3 meses. É fundamental a identificação dos factores de risco, a elaboração de um plano terapêutico diário e plano das agudizações, com o objectivo de optimização terapêutica. Estão descritas características particulares de personalidade nestes doentes e, por outro lado, como doença crónica, 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, grau 4, incluem tratamento com doses altas de corticóide inalado associado a agonistas β_2 de longa acção e, se necessário, medicação adicional com xantinas, antagonistas dos receptores dos leucotrienos, corticóides orais e anti-IgE. Estas recomendações demonstraram-se demasiado generalistas, manifestamente insuficientes no controlo eficaz da sintomatologia nos doentes com asma persistente grave².

Corticoterapia inalada e sistémica

Importa estabelecer para cada doente a dose de corticóide inalado com a máxima eficácia e a dose de corticóide sistémico mínima, necessária ao controlo da doença naquele momento.

Estudos demonstram uma diminuição progressiva da curva dose/resposta com budesonido e propionato de flu-

ticasona superiores a 800 e 400 $\mu\text{g}/\text{dia}$, respectivamente. No entanto, está documentado, em alguns casos, ganho de eficácia com doses de propionato de fluticasona superiores 1000 $\mu\text{g}/\text{dia}$ ⁹. 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 de vida média intermediária (prednisona, prednisolona, deflazacorte, metilprednisolona), em dose única matinal ou efectuar uma dose única às 15 horas, por se ter demonstrado um DEMI nocturno idêntico ao obtido com a administração 12/12 horas¹⁰. Também a administração em dias alternados é preferível, pela diminuição dos secundarismos mas, em geral, é manifestamente insatisfatória nestes casos^{9,10}. Devemos efectuar um ajuste periódico da dose mínima de corticoide 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 controlo regular da glicemia, da tensão arterial, de patologia gastrointestinal, como o refluxo gastroesofágico, e também a vigilância oftalmológica.

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

Broncodilatadores e xantinas

Como complemento de acção dos corticóides inalados está indicada terapêutica com agonistas adrenérgicos β_2 de longa duração de acção e xantinas de libertação lenta. É recomendado o controlo regular da teofilinemia, com o objectivo de a manter dentro dos níveis terapêuticos. Comprovou-se o benefício da teofilina em doentes com asma corticodependente. 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

É promissora a aposta em novas moléculas, como a ciclesonida. Trata-se de um fármaco sob a forma de pró-droga, activada localmente nos pulmões, e a porção de droga não activada é eliminada, com consequente redução da sua biodisponibilidade e dos efeitos adversos^{12,13}.

Estudos recentes com o brometo de tiotrópio documentam efeitos na inibição da hipertrofia e contractilidade do músculo liso e na expressão de miosina, o que sugere potencial intervenção na prevenção da “remodelação”. Assim, teria particular interesse nos asmáticos com genótipo Arg/Arg e com alterações inflamatórias crónicas sobreponíveis às observadas na bronquite crónica^{14,15}.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ALTERNATIVA

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

Nos casos de asma corticorresistente e corticodependente deve considerar-se a possibilidade de iniciar terapêuticas alternativas, com o objectivo de diminuir a dose de corticoterapia sistémica e/ou melhorar o controlo da inflamação^{8,9,16}. A dificuldade reside na avaliação do risco/

/benefício destas terapêuticas, que deve ser reavaliado periodicamente. Estão referidos no Quadro 2 os fármacos alternativos já ensaiados nestas formas de asma.

Quadro 2. Terapêuticas imunomoduladoras alternativas na asma grave

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

Metotrexato (MTX)

O efeito poupador de corticóides do MTX na asma foi observado acidentalmente em 1940, num doente com psoríase e asma grave. É um antagonista do ácido fólico, com comprovada acção anti-inflamatória e imunomoduladora em baixas doses. Foram demonstrados mecanismos anti-inflamatórios *in vitro* através da redução da produção da IL-1, da libertação IL-6, IL-8 e PAF; da inibição da libertação de histamina por basófilos e redução da quimiotaxia de neutrófilos induzida por LTB4 e complemento. Não interfere *in vivo* no metabolismo dos corticosteróides, mas aumenta a sensibilidade dos monócitos aos efeitos dos corticosteróides¹⁷.

A dose recomendada é de 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 na farmacocinética destacam-se o probenecide, diuréticos, anti-inflamatórios não esteróides e salicilatos. Por outro lado diminui a *clearance* hepática da teofilina em cerca de 19%.

Os efeitos secundários são em geral transitórios e reversíveis. Destacam-se por ordem decrescente de frequência sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal), úlceras e estomatite, cefaleias, *rash*, infecções respiratórias e nos casos de tratamento prolongado raramente pancitopenia, fibrose hepática, cirrose ou fibrose pulmonar.

No Quadro 3 são apresentados 11 estudos randomizados com MTX na asma grave. Observa-se comprovada eficácia clínica, com ligeira diminuição da corticoterapia sistémica em 8 ensaios. Num ensaio mais recente em 16 asmáticos corticodependentes (> 15 mg/ dia prednisolona) tratados com 15mg MTX/IM durante 28 semanas, observou-se redução da prednisolona a partir da 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.

Segundo Hellmich *et al.* o metotrexato poderá ser o fármaco de eleição nos casos de asma brônquica cortico-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 transplante. Mais recentemente é utilizada em baixas doses, com acção anti-inflamatória em várias doenças crónicas, inclusive na asma.

Actua preferencialmente na inibição dos linfócitos T (CD4) e conseqüente produção de interleucinas, nomeadamente a IL-2. Este mecanismo de acção torna-a promissora no controlo 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 3. Ensaios randomizados com metotrexato (MTX) na asma grave

Estudo / ano	Desenho	N.º dts	MTX dose/ sem.	Duração (semanas)	Redução cort. sist.	Resposta MTX	Efeitos adversos
Mullarkey e col / 1988	cruzado	22 (14)	15 PO	2x12	sim	sim (p=0,01)	G,R,P
Shiner e col / 1990	paralelo	69 (60)	15 PO	24	sim	sim (p<0,005)	P,G
Erzurum e col / 1991	paralelo	19 (17)	15 IM	12	sim(p<0,03)	não	G,M
Dyer e col / 1991	cruzado	12 (10)	15 PO	2x12	sim	sim (p<0,01)	mínimos
Trigg e Davies / 1993	cruzado	18 (12)	30 PO	2x12	não referido	não	G,I,C
Taylor e col. / 1993	cruzado	11 (9)	15 PO	2x24	sim	não	G,P,U
Stewart e col / 1994	cruzado	24 (21)	15 PO	2x12	não	sim(p=0,0045)	mínimos
Coffey e col / 1994	cruzado	14 (11)	7,5-15 PO	2x12	sim (p<0.01)	não	G,R,C
Kanzow e col / 1995	paralelo	24 (21)	15 PO	16	sim (p<0.01)	sim (p<0,01)	G
Ogiralá e col / 1995	paralelo	19 (19)	15 PO	24	não referido	não	G,L,R,U
Hedman e col / 1996	cruzado	13 (12)	15 PO	2x12	sim	sim (p<0.05)	G,E

() n.º de dts que completaram o ensaio; C = cefaleias; E = epistaxis; G = gastrointestinais; I = complicações infecciosas; L = alterações dos testes de função ventilatória; M = morte; P = pulmonares; R = *rash*; U = úlceras orais. Adaptado de Niven AS, Argyros G.¹⁶

Quadro 4 três estudos randomizados duplamente cegos controlados com placebo, que incluíram um total de 106 doentes com asma corticodependente. 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 corticoide 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 secundarismos 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 corticoides na asma corticodependente²⁵.

A ciclosporina inalada revelou-se eficaz na prevenção da rejeição crónica e melhoria 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 bronquioalveolar do rato, nomeadamente na diminuição significativa do número de eosinófilos após estimulação antigénica²⁶. 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.

Auranofina

A eficácia dos sais de ouro nos processos inflamatórios e auto-imunes foi demonstrada no tratamento da artrite

reumatóide e outras conectivopatias. A síntese da auranofina, sal de ouro utilizado por via oral e com efeitos tóxicos limitados, fez ressurgir a crisoterapia na terapêutica da asma brônquica.

Presume-se que o seu mecanismo de acção 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.

Analísamos 3 ensaios prospectivos randomizados publicados, que incluíam um total 275 asmáticos corticodependentes (prednisolona \geq 10mg/dia), a quem foi administrada auranofina na dose de 3mg /2 vezes dia / durante 6 meses. Observou-se redução de 50% da dose prednisolona 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 corticóides²⁸.

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

Pelos efeitos colaterais, necessidade de monitorização e eficácia clínica discutível, alguns autores não recomendam o uso de auranofina na asma brônquica corticodependente²⁹.

Imunoglobulina endovenosa (IGEV)

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

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

	N.º dts	Duração do estudo	Redução média da dose de corticóide	Melhoria da função pulmonar
Alexander AG e col.1992 ²¹	33	12 sem.	48%	17% VEMS
Lock SH e col.1996 ²²	39	36 sem.	62% vs 25% placebo	9,4% DEMI
Nizankowska E e col 1995 ²³	34	12+22+6 sem.	ligeira	sem efeito

Os mecanismos imunomoduladores ainda não estão esclarecidos. Demonstrou-se actuação 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 acção poderá dever-se também à presença de anticorpos anti-idiotipo ou redução de linfócitos T.

Estão referidos no Quadro 5 três estudos randomizados controlados com 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 cegos” não demonstraram eficácia clínica³⁰⁻³².

Terapêutica anti-IgE – Omalizumab

O omalizumab é um anticorpo monoclonal recombinante anti-IgE constituído por uma IgG1 humanizada (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 persistente grave alérgica. Está recomendado em idade ≥ 12 anos; a dose e frequência de administração são determinadas pela IgE total de base e pelo peso corporal: 0,016 mg/kg/IgE (UI/mL), administrada a cada 2

ou 4 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 > 700 UI/mL. O doente deve ser reavaliado no final de 16 semanas de tratamento.

O tratamento com omalizumab tem-se mostrado seguro e bem tolerado, sendo frequentes reacções de eritema, dor e prurido no local da picada, cefaleias e urticária de ligeira. Estes 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 com placebo³⁴. Nestes estudos foi avaliada e analisada a eficácia e a segurança do omalizumab, 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 corticosteroides inalados no grupo com omalizumab, comparativamente ao grupo placebo. Houve ainda um aumento significativo do número de doentes que conseguiram reduzir em mais de 50% ou mesmo descontinuar a dose de corticoide sistémico. Assistesse a redução significativa do número de exacerbações agudas com consequente melhoria da qualidade de vida

Quadro 5. Ensaios randomizados controlados com placebo com IGEV na asma grave.

	N.º dts c/ABC	Duração do estudo	Redução do corticoide	Função pulmonar
Niggemann e col. 1998 ³⁰	31	2 meses	não	sem melhoria
Kishiyama JL e col. 1999 ³¹	40 (2gr IGEV 1 gr IGEV 2 gr alb.)	6 meses (interrupção: 2 cefaleias e 1 meningite asséptica)	observada nos 3 grupos	sem melhoria
Salmun e col. 1999 ³²	28 (2gr IGEV 400 mg 3/3s 2 gr alb.)	9 meses	observada nos 2 grupos*	sem melhoria

* > diminuição do corticoide nos 17 doentes com doses iniciais de corticoide oral > 5 mg/dia.

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:

Macrólidos – Foi sugerida uma acção poupadora de corticóides com a troleandomicina (TAO) e, posteriormente, com a oleandomicina e telidromicina³⁵⁻³⁷. Actualmente, sabe-se que estes fármacos diminuem o metabolismo hepático e a excreção dos corticóides, sobretudo da metilprednisona. Não há evidência clínica de que o efeito se deva ao controlo da infecção crónica por *Chlamydia*³⁶. Num ensaio prospectivo randomizado em 73 asmáticos corticodependentes avaliou-se o efeito de 25mg/dia/TAO versus placebo. Observou-se redução significativa da corticoterapia ao fim de 1 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 nos linfócitos T, por inibir a resposta proliferativa T, a expressão de RNAm e a produção de IL-5 e IFN γ .

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

Acupunctura e homeopatia – As meta-análises realizadas não demonstraram eficácia destes terapêuticas na asma grave⁴².

Terapêuticas em fase experimental

Têm sido desenvolvidos estudos com novas moléculas, como os agonistas não esteróides dos receptores dos glucocorticóides 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 (etanercept)⁴³.

O avanço no conhecimento dos diferentes mecanismos moleculares de gravidade e a farmacogenética da corticorresistência (ex.: ADAM 33) irá provavelmente permitir no futuro a síntese de inibidores da activação 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 efectuaram um protocolo constituído por 3 estudos em paralelo, para avaliar a eficácia de terapêuticas alternativas, em doentes com asma brônquica persistente grave, com o objectivo de reduzir o recurso à corticoterapia sistémica necessária ao controlo da doença. Foram seleccionados 31 asmáticos corticodependentes, com idades superiores a 20 anos, que necessitavam de uma dose média diária superior ou igual a 8mg de metilprednisona no último ano e que cumpriam terapêutica diária com budesonido \geq 1200 μ g, β_2 agonistas e xantinas. Os doentes foram submetidos a controlo clínico, funcional e laboratorial mensal. Procedeu-se a um período pré-tratamento de 4 semanas e, posteriormente, foram incluídos aleatoriamente em diferentes protocolos terapêuticos com ciclosporina A (CsA), dapsona (diaminosulfona) e auranofina.

O grupo da CsA (n=6) foi tratado durante 15 semanas com dose de 5mg/kg/dia. Verificou-se uma redução da dose cumulativa média de corticóide oral necessário ao controlo da doença, mais notória após a 6.^a semana de tratamento. Todos os doentes foram submetidos a controlos semanais de ciclosporinemia e a dose ajustada de modo a manter níveis de ciclosporinemia entre os 100 e 150ng/ml. Dois doentes mantiveram o tratamento durante 1 ano. Os efeitos adversos referidos por 5 doentes regrediram com a redução da dose⁴⁶.

O grupo da dapsona (n=12) foi tratado com 100mg/dia durante 8 meses, seguido de avaliação de 4 meses

sem terapêutica. No final do 8.º mês de tratamento observou-se a redução ou suspensão do corticóide oral em 6 doentes, que reverteu no período de suspensão do tratamento⁴⁷.

O grupo da auranofina (n=13) foi submetido a tratamento durante 8 a 18 meses na dose de 3mg/2vezes/dia. Só 9 concluíram o estudo: 1 retirado por aumento de enzimas hepáticas, 3 por não cumprimento da terapêutica e 1 por opção. Observou-se redução > 50% ou suspensão do corticóide oral em 8 dos 13 doentes, sem alterações da função ventilatória. Não foram detectados 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 de asma de maior gravidade e que a resposta variável observada reflecte a heterogeneidade da doença.

CONCLUSÃO

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

O controlo do doente com asma grave obriga a uma avaliação clínica regular e o plano terapêutico deve ser personalizado, dinâmico e sistemático e basear-se numa terapêutica combinada com doses máximas de corticóide inalado e dose mínimas de corticóide sistémico, necessárias ao controlo da doença.

Nos casos raros de asma corticodependente ou corticorresistente, terapêuticas anti-inflamatórias e imunomoduladoras “poupadoras” de corticóides (metotrexato, ciclosporina, sais de ouro) devem ser equacionadas, mas devidos 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 o risco de eventos fatais. O risco parece compensar o benefício nos casos controlados apenas com doses muito altas de corticóides orais.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3):487-94.
2. 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.
3. Wenzel S, Szefler SJ. Managing severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3):508-11.
4. Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, Laforest L, Yin DD, Nocea G, Sazonov Kocevar V. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respir Med* 2006; 100(1):140-7.
5. Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma. Current understanding, recommendations and unanswered questions. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162:2341-51.
6. 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.
7. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: S125-40.
8. Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3):519-21.
9. Chung KF, Stirling RG, Chanez P, Godard P. Severe therapy resistant asthma. *Eur Respir Mon* 2003; 23:312-38.
10. 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.
11. Brenner M, Berkowitz R, Marshall IN, Strunk RC. Need the theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988; 18:143-50.

12. Szeffler S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M *et al* 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.
13. 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(5):1176-87.
14. 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(1):60-7.
15. Gross N. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *J Eur J Pharmacol* 2006; 533(1-3):36-9.
16. Niven AS, Argyros G. Alternate Treatments in Asthma. *Chest* 2003; 123:1254-65.
17. 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(5):579-84.
18. Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3(1):116-23.
19. Sole D, Costa-Carvalho BT, Soares FJ, Rullo VV, Naspitz CK. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6(2):126-30.
20. Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(1):25-35.
21. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339:324-8.
22. 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(2):509-14.
23. Nizankowska E, Soja J, Pinis G *et al*. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporine. *Eur Respir J* 1995; 8(7):1091-9.
24. Coren ME, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. *Arch Dis Child* 1997; 77(6):522-3.
25. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD002993.
26. Fukaya H, Iimura A, Hoshiko K *et al*. A cyclosporin A/maltosyl-alpha-cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(2):213-9.
27. Matilainen LA, Jarvinen K, Toropainen T *et al*. In vitro evaluation of the effect of cyclodextrin complexation on pulmonary deposition of a peptide, cyclosporin A. *Int J Pharm* 2006; 318(1-2):41-8.
28. Bernstein IL *et al*. Aunafin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:317-24.
29. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD002985.
30. Niggemann B, Leupold W, Schuster 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.
31. 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.
32. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM *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.
33. Humbert M, Beasley R, Ayres 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(3):309-16.
34. 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.
35. 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.
36. Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6):1233-6.
37. Ogirala RG, Sturm TM, Aldrich TK *et al*. Single, high-dose intramuscular triamcinolone acetonide versus weekly oral methotrexate in life-threatening asthma: a double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1461-66.
38. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD002997.
39. Hunt LV, Frigas E, Butterfield JH *et al*. Treatment of asthma with nebulized lidocaine: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5):853-9.
40. de Paz Arranz S, Rodriguez Mosquera M *et al*. Treatment with nebulized lidocaine in steroid-dependent asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33(4):231-4.
41. Decco MI, Neeno TA, Hunt LV, O'Connell EJ *et al*. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(1):29-32.
42. Acupuncture Research Resource Centre and the British Acupuncture Council. *Fev* 2002.
43. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howarth PH *et al*. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3):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(4):345-8.
46. MB Tavares P, Alendouro, M Lourenço, MR Tomás, JA Pinto Mendes, C Chieira. Ciclosporina e Asma Brônquica Corticosteroid-dependente. *Rev Port Imunoalergologia* 1993; 2(1):64.
47. AC Pereira, AC Loureiro, JAP Mendes, C Chieira, Robalo Cordeiro. Dapsone Treatment in Steroid-Dependent Asthmatic Patients. *Eur Respir Journal* 1994; 7(12):714.
48. E Faria, A Todo Bom, MB Tavares, JA Pinto Mendes, C Chieira, AJA Robalo Cordeiro Oral Gold Therapy in Steroid Dependent Asthma. *Eur Respir Journal* 1994; 7(Supl.18):383.