

# Farmacoterapia Alternativa na Asma Grave

Kennedy Kirk<sup>1</sup>, José Manoel Jansen<sup>2</sup>, Mara N. Carvalho<sup>3</sup>,  
Aline E. Goulart<sup>3</sup>, Eliáurea R. Martins<sup>3</sup>

## Justificativa

A abordagem do paciente portador de asma brônquica grave vem se tornando, nas últimas décadas, assunto de frequente interesse na literatura mundial. A constatação de diversos estudos epidemiológicos em países como os Estados Unidos, a Nova Zelândia e a Inglaterra (Robin<sup>1</sup>, 1988; Sears<sup>2</sup>, 1987; British Thoracic Association<sup>3</sup>, 1982) de que a morbidade e a mortalidade por asma têm aumentado, embora não seja observação universal (como, por exemplo, no Brasil), além de contrastar com o melhor entendimento de seus mecanismos fisiopatológicos, pode ser componente que justifica a tentativa de concentrar o armamento sobre a forma clínica grave da doença. Não se pode ainda explicar tais números, embora haja suspeitas quanto ao critério diagnós-

tico utilizado em algumas ocasiões (inclusão de bronquíticos crônicos e enfisematosos, por exemplo). Sabe-se, porém, que alguns grupos têm sofrido em maior proporção, como a raça negra, os de padrão sócio-econômico baixo e os residentes em áreas urbanas. Apesar do custo anual direto e indireto de quatro a seis bilhões de dólares com a doença, os norte-americanos não têm conseguido respostas que justifiquem por completo os dados epidemiológicos.

Este grupo particular de pacientes deve sofrer minuciosa investigação para que possamos responder à pergunta inicial que se constitui no primeiro divisor de caminhos. O paciente é grave ou está grave?

Boa parte dos pacientes é deslocada para o segundo grupo quando fatores como a melhor conscientização sobre

a doença, o controle ambiental, a eliminação de fatores desencadeantes ou agravantes e a otimização das drogas broncodilatadores e antiinflamatórias são corrigidos. Esta conduta, em grande parte das vezes, torna-se difícil, pois a cronicidade e o convívio com a doença criam convicções ao paciente de alcance não permitido ao médico.

Pacientes que só encontram a estabilidade com doses altas de manutenção de corticosteróides e sujeitos aos mais diversos efeitos indesejáveis unem-se ao grupo que, mesmo respeitadas todas estas observações prévias, não conseguem o controle clínico, formando, então, a população com benefício potencial pelos chamados agentes alternativos, também ditos poupadores de esteróides.

Felizmente, há concordância na literatura em que apenas

1. Professor Auxiliar de Pneumologia da UERJ.

2. Professor Titular de Pneumologia da UERJ.

3. Residentes de Pneumologia da UERJ.

uma minoria no universo de asmáticos apresenta tal comportamento.

Há relatos desde a década de 30 sobre a utilização clínica na asma de drogas poupadoras de esteróides, como os sais de ouro (Weiss<sup>4</sup>, 1993). Porém, a partir da década de 70, especialmente após os resultados favoráveis na exploração do potencial antiinflamatório de grupos específicos de drogas imunossupressoras, parte das atenções se concentraram nos asmáticos. A tentativa de modulação da inflamação foi bem sucedida com várias medicações, como o metotrexate (MTX) (Mullarkey<sup>5,6</sup>, 1988, 1990), sais de ouro (Muranaka<sup>12</sup>, 1978), troleandomicina (Ball<sup>9</sup>, 1990; Kamada<sup>10</sup>, 1993), ciclosporina (Alexander<sup>11</sup>, 1992), dapsona (Berlow<sup>14</sup>, 1991), cloroquina (Charous<sup>13</sup>, 1990).

No entanto, apesar dos resultados favoráveis na queda da reatividade brônquica e, conseqüentemente, na sintomatologia e também redução do uso de beta 2 adrenérgicos sob demanda e corticosteróides, outras publicações negam estes achados (Erzurum<sup>8</sup>, 1991; Coffey<sup>7</sup>, 1994).

Estes trabalhos não mostraram diferenças significativas entre a droga alternativa e o placebo, tendo como principal justificativa a maior aderência do paciente grave às frequentes consultas determinadas pelo ensaio clínico com

controle rígido do uso das medicações usuais e apoio psicológico. Ou seja, existe resposta à maior disciplina imposta ao doente refletindo o valor do acompanhamento seriado. O compromisso da relação médico-paciente tem retorno certo.

Resultados distintos entre os vários trabalhos científicos podem traduzir diferenças entre as populações estudadas, onde percebemos, por exemplo, a não uniformidade quanto à história natural da asma, à avaliação funcional e ao tratamento de base, assim como ao tempo de estudo.

Autores como Coffey<sup>7</sup> tentaram identificar características clínicas e funcionais, como a idade, VEF<sub>1</sub>, CVF, índice de Tiffenau e dose inicial de prednisona, para diferenciar os grupos de respondedores e não-respondedores ao metotrexate em estudo duplo cego por 12 semanas, porém não obtiveram sucesso. Essa investigação superficial pode representar passos iniciais de uma caminhada em busca de respostas para a divergência de resultados, à medida que outros parâmetros são envolvidos, talvez como a categorização do nível de inflamação pelo perfil celular e de mediadores inflamatórios relacionados.

Se ainda não conseguimos o grupo ideal para a farmacoterapia alternativa, por outro lado, também não sabemos

qual o agente ideal. Diferentes classes farmacológicas são utilizadas, como ação em distintos pontos da cascata inflamatória, muitas vezes não completamente compreendida. Drogas com potencial antibiótico como a troleandomicina e dapsona dividem espaço com moduladores da imunidade, como a azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida (CFM) e o MTX, este último respondendo pelo maior número de publicações sobre agentes alternativos, com efeitos indesejáveis bastante reduzidos, como a cloroquina, contrastando com os sais de ouro, de toxicidade frequente e que limita seu uso.

## Estudos em Andamento

Em nosso Ambulatório de Asma do Serviço de Pneumologia do HUPE/UERJ, estamos incrementando programa de educação do asmático baseado nas orientações do *National Heart Lung and Blood Institute*<sup>15</sup>, o que, dentre outras finalidades, pode "filtrar" pacientes de controle difícil, levando à farmacoterapia alternativa um grupo menor e, talvez, capaz de auferir maior benefício.

Desenvolvemos protocolo com pacientes de seleção criteriosa com o uso de CFM, através de pulsoterapia venosa, uma vez por mês, com 12mg/kg/dose. A CFM é agente alquilante do grupo das

mostardas nitrogenadas com papel antineoplásico bem definido, em doses mais elevadas. Promove, basicamente, depleção de células da inflamação. Na dose acima preconizada, é empregada no tratamento de doenças pulmonares intersticiais, como a de origem idiopática, principalmente quando é identificada intensa atividade inflamatória, apresentando baixa toxicidade. Comprovada eficácia clínica é documentada em outras doenças, como na nefropatia lúpica e na granulomatose de Wegener.

Não existem publicações na literatura mundial sobre a utilização da CFM na asma, porém destacamos o trabalho de Barbas e cols.<sup>16</sup>, da Faculdade de Medicina da USP, que acompanharam, durante 18 meses, quatro pacientes asmáticos com sintomatologia perene, com o uso de 100 mg de CFM por via oral, diariamente. Houve melhora clínica em todos os casos, com resultados funcionais favoráveis obtidos em apenas dois pacientes.

A seguir, descrevemos dois casos de pacientes asmáticas córtico-dependentes, com várias tentativas de redução da dose do esteróide, sem sucesso, com desenvolvimento de efeitos colaterais (infiltração gordurosa anômala, edemas, hirsutismo, osteopenia, intolerância à glicose). As pacientes

eram consultadas quase que semanalmente em nosso ambulatório, por período superior a seis meses. Entraram em estudo piloto, através de consentimento pós-informado, recebendo três e dois pulsos (pacientes 1 e 2, respectivamente) conforme descrito, sendo acompanhadas através de questionário clínico para avaliação de sintomas e monitoração da redução da dose do corticosteróide e, também, funcionalmente por espirometria e gasometria arterial.

A paciente 1 não mostrou resultados favoráveis do ponto de vista funcional. Seu VEF<sub>1</sub> abaixo de um litro em vários exames revela a baixa reserva ventilatória. No entanto, clinicamente, o impacto sobre a frequência e intensidade dos sintomas foi marcante, traduzido por redução de 75% da dose de 40 mg de prednisona em uso no final do terceiro mês.

A paciente 2 foi submetida a apenas dois pulsos, pois desenvolveu hiperglicemia severa, não atribuída à CFM, no final do segundo mês de estudo. O tempo reduzido de acompanhamento não deixou de nos revelar uma tendência favorável de resposta quando avaliamos a evolução dos índices espirométricos e da pressão parcial de oxigênio. Além disso, os resultados clínicos seguiram caminho paralelo ao funcional, também com redução da frequência e intensidade dos sintomas e de 50% da dose de prednisona inicial (40 mg). Fato que mereceu destaque foi a suspensão do uso do beta 2 adrenérgico inalatório (salbutamol em nebulímetro) nos últimos 15 dias do acompanhamento, droga esta utilizada previamente por três a quatro vezes ao dia, por longa data.

Os Quadros 1 e 2 mostram os dados de interesse evolutivo das duas pacientes.

**Quadro 1**

<b>Paciente 1 - NBP, 50 anos, fem.; dose: 720 mg de CFM</b>				
	<b>Basal</b>	<b>Avaliação duas semanas após o:</b>		
		<b>1º pulso</b>	<b>2º pulso</b>	<b>3º pulso</b>
VEF <sub>1</sub> (L)	0,93	0,60	0,73	0,83
CVF(L)	2,09	1,73	1,70	2,34
Tiffenau (%)	45	35	43	36
FEF/CVF (%)	13	12	14	10
PaO <sub>2</sub>	78	79	72	75
PaCO <sub>2</sub>	40	42	43	40

\* redução da frequência e intensidade de sintomas  
 \*\* redução de 75% da dose de prednisona

**Quadro 2**

<b>Paciente 2 - NBT, 39 anos, fem.; dose: 700 mg de CFM</b>			
	<b>Basal</b>	<b>2 semanas após 1º pulso*</b>	<b>2 semanas após 2º pulso* ** ***</b>
VEF1(L)	1,93	2,19	2,75
CVF(L)	2,72	3,00	3,58
Tiffenau (%)	71	73	77
FEF/ CVF (%)	51	56	65
PaO <sub>2</sub>	77	82	92
PaCO <sub>2</sub>	38	38	30

\* redução da frequência e intensidade de sintomas  
 \*\* redução de 50% da dose de prednisona  
 \*\*\* últimos 15 dias sem beta-adrenérgicos

**Comentários Finais**

Obviamente, não podemos extrair conclusões definitivas, mas acreditamos que a tendência observada, do ponto de vista clínico, possa ser comprovada em estudo randomizado, duplo cego, já em andamento, representando mais uma opção para o asmático grave. Trabalhos com MTX e cloroquina também são desenvolvidos em nosso setor, na busca de critérios que nos permitam associar a droga ideal ao paciente ideal.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ROBIN, E.D. - Death from bronchial asthma. *Chest*, 93:614-618, 1988.  
 2. SEARS, M.R.; BEAGLEHOLE, R. - Asthma morbidity and mortality: New Zealand. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 80:383-388, 1987.  
 3. \_\_\_\_\_ - British Thoracic Association: Death from

asthma in two regions of England. *Br. Med. J.*, 285:1251-1255, 1982.

4. WEISS, E.B. - *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics*. 3<sup>rd</sup> ed., Little, Brown and Company, 1993.  
 5. MULLARKEY, M.F.; BLUMENTSTEIN, B.A.; ANDRADE, W.P. et al. - Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *N. Engl. J. Med.*, 318:603-607, 1988.  
 6. MULLARKEY, M.F.; LAMMERT, J.K.; BLUMENSTEIN, B.A. - Long-term methotrexate treatment in corticosteroid-dependent asthma. *Ann. Intern. Med.*, 112:577-581, 1990.  
 7. COFFEY, M.J.; SANDERS, L.W.; ESCHENBACHER, W.L. et al. - The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. *Chest*, 105:117-121, 1994.  
 8. ERZURUM, S.; LEFF, J.; COCHRAN, J.; ACHERSON, L.; SZEFER, S.; MARTIN, R. - Lack of benefit of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. *Ann. Intern. Med.*, 114:353-360, 1991.

9. BALL, B.D.; HILL, M.R.; BRENNER, M. et al. - Effect of low-dose troleandomycin on glucocorticoid pharmacokinetics and airway hyperresponsiveness in severely asthmatic children. *Ann. Allergy*, 65:37-45, 1990.  
 10. KAMADA, A.K.; HILL, M.R.; IKLE, D.N. et al. - Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 91:973-982, 1993.  
 11. ALEXANDER, A.G.; BARNES, N.C.; KAY, A.B. - Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet*, 339:324-328, 1992.  
 12. MURANAKA, M.M.; MIYAMOTO, T.; SHIDA, T. et al. - Gold salt in the treatment of bronchial asthma: a double-blind study. *Ann. Allergy*, 40:132-137, 1978.  
 13. CHAROUS, B.L. - Open study of hydroxychloroquine in the treatment of severe symptomatic or corticosteroid-dependent asthma. *Ann. Allergy*, 65:53-58, 1990.  
 14. BERLOW, B.A.; LIEBHABER, M.I.; DYER, Z. et al. - The effect of dapsone in steroid-dependent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 87:710-715, 1991.  
 15. \_\_\_\_\_ - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization Workshop Report, 1993.  
 16. BARBAS, C.S.V.; AMATO, M.B.P.; MEDEIROS, D.M.; OLIVEIRA-VIANA, E.; CUKIER, A.; ARRUDA, M.M.; CARVALHO, C.R.R.; BARBAS FILHO, J.V. - Uso de ciclofosfamida em asma grave refratária. *Jornal de Pneumologia*, 18:8, supl 2, 1992.