

# Asma difícil

## *Difficult asthma*

Hisbello S. Campos\*

### RESUMO

O autor focaliza a "asma de difícil controle", também chamada de "asma resistente ao tratamento". Alguns autores incluem a denominação "asma-corticóide resistente", mas essa é uma denominação rara e específica para uma condição que tem pouco em comum com a "asma de difícil controle". Comenta sobre as dificuldades envolvidas na definição dessa forma de asma, o que engloba a perspectiva do médico assistente e sua experiência manejando a asma. Aborda fatores apontados como obstáculos para o controle adequado dos sintomas, ressaltando a adesão ao tratamento. Propõe uma abordagem sistemática para os doentes com uma asma categorizada como de "difícil controle". Finaliza por comentar algumas estratégias e medicamentos usados nessa situação particular.

### ABSTRACT

The author focuses on "difficult to control asthma", sometimes also called therapy-resistant asthma. Some include in this title "steroid-resistant asthma", but this is a very rare and specific condition with little in common with other cases of "difficult to treat asthma". He comments on the difficulties involved in its definition, which includes the physician's point of view and experience managing asthma. He points out some associated factors that contribute to the difficulty in controlling severe asthma, highlighting problems associated with compliance. He proposes a systematic approach to those with "difficult to control asthma". Finally, he comments on some strategies and therapeutic schemes that can be used in this situation.

*Palavras-chaves: asma de difícil controle, asma corticóide-resistente.*

*Key-words: difficult therapy resistant asthma, steroid-resistant asthma.*

### Introdução

A maior parte dos asmáticos tem sua asma bem controlada com a terapia habitual. Entretanto, uma minoria continuará sintomática e apresentando exacerbações mesmo com altas doses da medicação regular. Definir a terapêutica ideal para esses doentes é um desafio e o tratamento desse grupo representa sempre custos elevados. Esses asmáticos apresentam uma forma diferenciada de asma que ora é chamada de "asma de difícil controle", ora é apelidada de "asma resistente" ou de "asma resistente a corticóides". Provavelmente

esses rótulos englobam um grupo heterogêneo de asmáticos em termos de história natural, mecanismos patogênicos, apresentação clínica e resposta às formas habituais de tratamento. Pode ser que a asma difícil represente um espectro mais grave da doença, ou uma patogenia diferente que a faça menos responsiva ao tratamento habitual, ou uma forma mais extensa que comprometa as pequenas vias aéreas com maior amplitude, ou mesmo falhas na adesão ou na adequação do esquema medicamentoso. O conhecimento sobre a patogênese e sobre a fisiopatologia desse grupo é incom-

\*Médico do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

Artigo recebido para publicação no dia 16/02/2001 e aceito no dia 06/04/2001, após revisão.

pleto, tornando complexa e por vezes frustrante a abordagem terapêutica.

Nesse artigo, são abordados alguns pontos dessa apresentação da asma, tais como sua epidemiologia, fatores a ela associados, mecanismos patogênicos identificados e opções terapêuticas.

## O problema

A asma pode ser considerada "difícil" por várias razões. Pode estar associada a maior risco de morte, à pior qualidade de vida, à sintomas crônicos e/ou a exacerbações graves e freqüentes. Como definir essa forma particular de asma? Asma de difícil controle? Asma resistente? Esse conceito inclui a doença e sua gravidade, sua inserção no cotidiano do doente e seu manejo terapêutico. Diferentes combinações desses 3 elementos podem criar uma asma difícil de tratar. A doença pode ser grave, a adesão ao tratamento pode ser deficiente e/ou a abordagem terapêutica pode ser inadequada. Inegavelmente, essa definição é arbitrária. Pode ser que, na óptica do médico assistente, asma difícil de controlar seja aquela asma:

- 1) que não melhora adequadamente com o tratamento padrão (corticosteróide inalatório + beta 2 agonista de longa duração, p. ex.);
- 2) na qual a função respiratória é permanentemente deficitária;
- 3) grave, na qual as exacerbações são freqüentes apesar do uso regular de anti-inflamatórios e de broncodilatadores;
- 4) que torna necessário o uso regular de corticosteróide oral para se manter controlada;
- 5) que não melhora mesmo com o uso de corticosteróide oral;
- 6) que, durante uma crise grave, tornou necessária a ventilação mecânica ou provocou uma  $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ ;
- 7) que muda de padrão, cujas crises passam a tornar necessária a hospitalização;
- 8) que apresenta sintomas noturnos freqüentes e grande variabilidade do pico de fluxo expiratório (PFE).

Entretanto, deve estar claro que asma difícil de controlar não é sinônimo de asma mal controlada<sup>(1)</sup>. Mesmo uma asma difícil pode ser bem controlada se usado um esquema terapêutico abrangente que envolva as classes terapêuticas necessárias, rigorosa higiene ambiental, estratégias que promovam e assegurem a adesão, e os de-

mais cuidados necessários. Nessas situações, é a complexidade do esquema necessário para controlá-la que a define como difícil.

A asma que necessita do emprego de corticosteróide oral para seu controle pode ser considerada uma asma difícil; mais pelos possíveis efeitos indesejáveis da corticoterapia oral continuada. Ao mesmo tempo, a chamada asma "corticóide-resistente" é, na maior parte das vezes, difícil de controlar<sup>(2)</sup>. Talvez a interface asma-corticosteróide esteja envolvida nos determinantes da asma difícil. Na maior parte das vezes, o corticosteróide (CS) é o principal elemento do esquema terapêutico do asmático. Seu efeito anti-asmático é consequência de sua ação inibitória sobre as células T, afetando a produção de citocinas, e também da sua ação inibitória dos efeitos dessas citocinas sobre os eosinófilos. Pode ser que a asma difícil seja uma característica de alguns indivíduos situados num extremo do espectro normal de respostas ao CS. Há evidências de que existe um subgrupo de asmáticos que respondem pouco à corticoterapia e cujos linfócitos T são relativamente resistentes aos CS<sup>(3,4)</sup>, embora não esteja claro se estes asmáticos têm uma asma difícil de controlar. Uma outra possibilidade, é que a associação sintomas asmáticos – resistência a CS – neutrofilia na mucosa brônquica seja uma outra doença, e não asma. Alguns estudos revelam que, nesse grupo particular de asmáticos, a eosinofilia no escarro é substituída por neutrofilia e pela IL-8<sup>(5,6,7)</sup>.

Por outro lado, a asma resistente à terapia também pode ser produto da instalação de lesões estruturais irreversíveis, refletindo processos exagerados de resposta à inflamação brônquica, tais como fibrose subepitelial ou outro processo anatomopatológico diferente de fibrose característica da asma, e resistente ao CS. A lesão epitelial que dá início ao processo de remodelamento brônquico é característica na asma e reflete a exposição da mucosa às agressões ambientais, e está correlacionada à hiper-responsividade brônquica (HRB)<sup>(8)</sup>. A lesão é mediada pelos efeitos das proteínas básicas eosinofílicas e pela clivagem proteolítica das estruturas celulares de adesão e do estroma subepitelial pelas metaloproteinases<sup>(9,10)</sup>. A fibrose subepitelial é causada pelo espessamento da membrana basal, que resulta da substituição das fibras colágenas fisiológicas por miofibroblastos<sup>(11)</sup>. Embora ainda controversa a significância fisiológica dessa fibrose, há indícios de que nem todos os componentes da

obstrução das vias aéreas na asma sejam inflamatórias<sup>(12)</sup>.

Há controvérsia sobre se o declínio acelerado da função pulmonar pode ser associado a formas de asma de mais difícil controle. Certamente, a redução da função pulmonar está relacionada à gravidade da doença<sup>(13)</sup> e está associada ao risco de morrer de asma<sup>(14)</sup>, como por qualquer outra causa<sup>(15)</sup>. Entretanto, o que não está claro é o efeito global da asma sobre a função pulmonar<sup>(16,17,18)</sup>. Muito do declínio da função com a idade está associado a fatores independentes, como a velocidade inicial de crescimento corporal, infecções respiratórias na infância<sup>(19)</sup> e dieta<sup>(20)</sup>, e é inevitável que, ao acaso, muitos asmáticos terão outras condições que determinem maior velocidade de declínio da função pulmonar.

Indubitavelmente, a mecânica pulmonar e a responsividade das vias aéreas são os principais determinantes da gravidade clínica e da dificuldade do controle da asma. Pode-se classificar a gravidade da asma de diferentes maneiras, mas certamente a quantidade de remédios necessária para mantê-la controlada pode ser usada como um bom indicador. Na maior parte dos Consensos, a asma é classificada como leve, moderada, grave e muito grave. Entretanto, os critérios para definir esses graus habitualmente são uma combinação de dados que refletem o controle e a gravidade da asma<sup>(21)</sup>. Num estudo sobre o impacto da doença, foi estimado que 44% dos asmáticos tenham a forma leve, 38% a moderada, 16% a grave e 2% a muito grave<sup>(22)</sup>. Assim, se a asma difícil for um subgrupo da asma grave ou muito grave, menos que um em cada cinco asmáticos apresentará grau elevado de dificuldade para controlar sua doença. Entretanto, pode ser que o conceito de asma difícil independa da real gravidade da doença e sim da abordagem diagnóstica e terapêutica inadequadas. Dessa forma, antes de rotular determinada apresentação clínica da asma como difícil de controlar, é fundamental fazer o diagnóstico diferencial cuidadoso. A falta de resposta à medicação anti-asmática pode significar que os sibilos e a falta de ar possam ser manifestações de outra(s) doença(s), tais como doença pulmonar sistêmica obstrutiva crônica (DPSOC), insuficiência cardíaca ou fibrose cística, por exemplo. A ausência de resposta (aumento de pelo menos 15% do volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF1) a um esquema de corticosteróide

oral pode significar que a doença em questão não seja asma.

Mas, asma grave ou muito grave seria um sinônimo de asma difícil? A chamada asma fatal, ou seja, aquela em que a velocidade de evolução de uma crise não permite a adoção de cuidados efetivos é certamente uma forma muito grave da doença, mas não necessariamente uma asma difícil de controlar. Numa análise dos óbitos por asma, observou-se que 45% dos doentes avaliados tinham asma leve ou moderada<sup>(23)</sup>. O problema no estudo da mortalidade por asma reside, principalmente, no fato de que a maior parte das pesquisas foram concentradas nos efeitos do tratamento e consideraram a gravidade prévia como um fator confundidor ou modificador dos resultados. Normalmente, a gravidade é inferida por outras variáveis, tais como história de hospitalizações e de uso de corticosteróides orais. Esses fatores podem ser úteis para identificar os asmáticos de maior risco, mas são imprecisos para indicar a natureza da dificuldade no controle da doença. Os poucos estudos publicados sobre mortalidade por asma em populações gerais apontam uma associação significativa entre morte, idade e presença de outros problemas respiratórios, particularmente a DPSOC<sup>(14,24,25)</sup>. Normalmente, a morte na crise se deve a uma seqüência de alterações que se inicia por falência respiratória hipercápica com acidose respiratória ou metabólica devida ao desequilíbrio crescente entre a ventilação e a perfusão<sup>(26,27)</sup>. A obstrução ao fluxo aéreo leva à hiperinsuflação dinâmica, resultando em mudanças na pressão intratorácica e em aumento da resistência vascular pulmonar. Conseqüentemente, o débito cardíaco é comprometido e a progressão do quadro leva à hipercapnia, acidose, exaustão e falência cardíaca e respiratória<sup>(28)</sup>. Na anatomia patológica chama a atenção a oclusão da luz brônquica por tampões viscosos e espessos<sup>(29)</sup> e o aumento da musculatura lisa na parede brônquica e arterial<sup>(30)</sup>. Nas últimas décadas, os mecanismos inflamatórios vêm ocupando papel de destaque na patogenia da asma. Aparentemente, a inflamação na camada adventícia das pequenas vias aéreas<sup>(31)</sup> potencializando o estreitamento das vias aéreas<sup>(32)</sup>, associada à alterações primárias e/ou secundárias no comportamento da musculatura lisa<sup>(33)</sup>, está envolvida na patogenia da asma fatal. Fatores postulados como preditivos para essa forma da asma incluem:

- 1) idas repetidas aos Serviços de Emergência ou hospitalizações por asma<sup>(34)</sup>;
- 2) crise prévia grave em que houve risco de vida;
- 3) adesão deficiente ao tratamento<sup>(35)</sup>;
- 4) falha na percepção da gravidade da asma<sup>(36)</sup>;
- 5) alterações psicossociais<sup>(37,38)</sup> e;
- 6) pobreza<sup>(39)</sup>.

Da forma equivalente, a chamada asma quase-fatal, é obviamente muito grave, mas não necessariamente se mantém cronicamente grave ou difícil de manejar. Ela é definida como um quadro de falência respiratória devida a asma ou como uma crise grave em que a PaCO<sub>2</sub> atinge valores superiores a 45-50 mmHg<sup>(40,41)</sup>. Diferentes fatores costumam ser apontados como predisponentes para essa forma de asma. Entre eles, destacam-se:

- 1) uma possível disfunção nos mecanismos de defesa do pulmão, em que se associariam depressão da resposta, hipóxia e falha na percepção da dispnéia<sup>(42)</sup>;
- 2) distúrbios psicológicos envolvendo negação da doença, ansiedade e estigmatização<sup>(43,44)</sup>;
- 3) adesão deficiente<sup>(41,45)</sup>;
- 4) crise hiper-aguda com evolução muito rápida<sup>(46)</sup>;
- 5) tabagismo passivo, infecções respiratórias, situação social desfavorável e baixo nível educacional dos pais<sup>(47)</sup>;
- 6) exposição alergênica (particularmente ao mofo)<sup>(48,49)</sup>. Há controvérsia na literatura se a gravidade da asma<sup>(50,51)</sup> e níveis elevados de HRB seriam<sup>(52)</sup> ou não<sup>(40)</sup> indicadores de risco de asma quase-fatal.

Uma outra forma de asma, a asma instável, na qual as agudizações podem ser intensas e súbitas, também acarreta maior risco. Segundo um estudo britânico, cerca de 0,05% dos asmáticos teriam essa forma da asma<sup>(41)</sup>. Alguns autores propõem dois subgrupos para a asma instável:

- »» tipo I - há variação marcante e persistente no calibre das vias aéreas (variação diurna do pico de fluxo expiratório maior que 40% por mais que 50% do tempo). Nesse grupo, a adesão ao tratamento e fatores psicossociais são fatores importantes e freqüentes;
- »» tipo II - as reduções dramáticas do calibre das vias aéreas ocorrem súbita e imprevisivelmente, e podem levar à ventilação mecânica.

Nesse grupo, as agudizações surgem num panorama de uma asma estável com função pulmonar próxima ao normal<sup>(53)</sup>.

Ambos os tipos podem requerer ventilação mecânica durante as crises, mas há indícios de que o tipo II necessita de períodos mais curtos de ventilação<sup>(54)</sup>. O asmático tipo I é mais freqüentemente do sexo feminino, tem entre 18 e 55 anos<sup>(55)</sup>, é atópico<sup>(55)</sup>, tem os níveis séricos de IgG e de IgA reduzidos, tem maior chance de necessitar de corticosteróide oral para seu controle<sup>(50)</sup> e apresenta refluxo gastroesofágico, possivelmente causado pela necessidade de altas doses de broncodilatadores<sup>(56)</sup>.

Uma forma particular de asma que pode ser enquadrada no tipo II da asma instável é a asma pré-menstrual. Ela pode ser observada em, pelo menos, um terço a 40% das asmáticas<sup>(57,58)</sup> e seu padrão característico inclui redução no PFE e aumento dos sintomas asmáticos 2 a 5 dias antes do período menstrual. Não está associada à tensão pré-menstrual ou à cefaléia. Sua patogenia poderia estar associada ao controle dos receptores beta-2 nos linfócitos pelos hormônios esteroidais sexuais<sup>(59)</sup> ou a problemas na interação do fator de transcrição nuclear-kB (NF-kB)<sup>(60)</sup> com o receptor da progesterona.

A perspectiva pela qual o doente vê sua doença também pode levar ao rótulo de asma difícil de controlar. Pessoas ansiosas que superestimam seus sintomas ou pessoas com dificuldade na percepção da deterioração de seu quadro ventilatório podem apresentar dificuldades no controle de sua doença sem que a asma em si seja problemática<sup>(61)</sup>. As exacerbações dos sintomas asmáticos, que podem ser de diferentes tipos ou gravidades<sup>(62)</sup>, tanto podem refletir controle insatisfatório da doença por falhas no esquema terapêutico ou por problemas na adesão, como uma forma realmente grave de asma. Dependendo do grau, uma obstrução fixa ao fluxo aéreo, resistente ao corticosteróide oral, pode manter a disfunção ventilatória permanentemente, dificultando o controle da asma. Nessas situações, pode haver superposição de doenças, ou seja uma associação da asma à DPSOC. Da mesma forma, por vezes a persistência da sintomatologia asmática se deve a comorbidades, como aspergilose broncopulmonar ou bronquiectasias.

Como abordado, é difícil conceituar a asma difícil de controlar. Entretanto, seja qual for a definição pessoal de cada profissional de saúde envolvido com o tratamento dessa forma de asma,

poderíamos considerar que qualquer forma resistente ao tratamento habitual é uma asma difícil de tratar. Pode-se definir alguns indicadores práticos para melhor identificá-la, tais como:

- 1) necessidade de altas doses de corticosteróides inaláveis;
- 2) limites percentuais de valores espirométricos;
- 3) faixas de variação diurna do calibre brônquico;
- 4) graus de hiper-responsividade brônquica (HRB) ou mesmo um sistema de pontuação envolvendo esses índices. No entanto, certamente, problemas com a adesão ao tratamento serão os fatores mais comumente responsáveis.

### Avaliando o problema

Se o espectro das "asmas difíceis" é tão amplo; se sua definição é pessoal, na maior parte das vezes; se os mecanismos patogênicos envolvidos não são completamente conhecidos, como proceder à investigação diagnóstica quando houver a suspeita? Certamente, uma vez confirmado o diagnóstico de asma, a investigação deve ser iniciada pela avaliação de todos os fatores que podem contribuir para a falência do tratamento, tais como adequação do esquema terapêutico, uso correto da medicação, problemas na adesão, alérgenos não identificados, uso concomitante de outros fármacos e comorbidades. Ultrapassada essa fase, a busca de dados que reflitam a intimidade das vias aéreas pode ser útil.

Antes de classificar um indivíduo como portador de uma asma difícil, deve-se rever o diagnóstico de asma com particular atenção para o diagnóstico diferencial. Uma série de condições diferentes da asma podem se apresentar com sibilos e tosse intermitentes. A exclusão de outros diagnósticos – DPOC, obstrução de laringe, disfunção de corda vocal, corpo estranho nas vias aéreas, fibrose cística, bronquiectasias, bronquiolite obliterante, entre outros – é o primeiro passo a ser dado. A seguir, o esquema terapêutico em uso deve ser avaliado. Isso inclui o esquema terapêutico prescrito, a técnica de inalação e a adesão. Uma vez assegurada a correção desses itens, deve-se pesquisar outros fatores que possam contribuir para dificultar o controle da doença, como por exemplo, refluxo gastroesofágico; doença de vias aéreas superiores (rinite e sinusite); aspergilose broncopulmonar; exposição alérgica<sup>(63)</sup>, fatores ocupacionais ou não identificados; uso de medicação que piore a asma, tais como beta-bloqueadores e

anti-inflamatórios não-esteroidais; e fatores psicossociais<sup>(64)</sup>. Já foi demonstrado que a revisão sistemática desses e de outros possíveis fatores envolvidos permite identificar o(s) responsável(is) na maior parte das vezes<sup>(65)</sup>, apontando para intervenções úteis.

É possível que a análise do lavado broncoalveolar (LBA) e/ou da biópsia brônquica auxilie na identificação ou no planejamento terapêutico nessa situação. A eosinofilia é a alteração marcante no LBA tanto de asmáticos leves como de graves<sup>(66,67)</sup>. Os achados comuns nos estudos das biópsias brônquicas, mesmo de asmáticos leves, incluem graus variáveis de perda do epitélio superficial, espessamento da membrana basal como resultado do depósito aumentado de fibras colágenas, e infiltrado celular exagerado, com eosinófilos, mastócitos e linfócitos T<sup>(68,69,70,71,72)</sup>. Os sinais detectados de ativação de eosinófilos e de linfócitos T têm sido associados à gravidade da asma<sup>(73,74)</sup>. A evolução dos métodos de estudo, as informações adicionais sobre as vias aéreas periféricas<sup>(75)</sup> e a análise do material obtido por biópsias transbrônquicas<sup>(76)</sup>, permitiram saber que a inflamação eosinofílica é ainda mais intensa na periferia dos pulmões. Entretanto, poucos estudos desse gênero foram feitos em portadores de asma difícil, por ser complexa e arriscada a investigação endoscópica nesse grupo especial<sup>(77,78)</sup>. Num deles, comparando asmáticos resistentes a asmáticos sensíveis aos corticosteróides, observou-se que, entre os primeiros, o uso de Prednisona reduzia a proporção de células que expressavam RNAm para interferon-g, mas não alterava as proporções das células que expressavam RNAm para interleucina-4 e 5, ao contrário do que ocorria entre os asmáticos sensíveis aos corticosteróides<sup>(77)</sup>. Esse achado sugere que a asma resistente a esteróides esteja associada a um defeito na regulação da expressão de gens que codificam as citocinas do tipo Th1/Th2 nas células das vias aéreas. De um modo geral, esses estudos indicam que o infiltrado inflamatório e as citocinas envolvidas nas formas difíceis de tratar diferem daqueles vistos em formas mais brandas da doença. A tradução anatomopatológica da asma difícil, assim como sua definição, é controversa. Enquanto alguns estudos sugerem que as alterações são semelhantes às da asma moderada (envolvendo eosinófilos, na maior parte das vezes), porém mais intensas e mais proximais<sup>(79,80)</sup>, outros sugerem que o neutrófilo é a célula mais envolvida<sup>(81,82)</sup>. Alguns autores sugerem que a diferente predominância celular influencie a

gravidade da doença e/ou de suas exacerbações<sup>(81,82)</sup>, porém o tema ainda é controverso. É possível que as diferentes celularidades e repercussões clínicas se devam à heterogeneidade da doença, com a neutrofilia predispondo à morte súbita. Por outro lado, é possível também que as diferenças no predomínio celular reflitam a dinâmica da resposta inflamatória nas vias aéreas, com o neutrófilo predominando na fase inicial que se segue ao estímulo inflamatório e o eosinófilo sendo predominante na fase tardia, como conseqüência do processo de atração celular mediado por diversas citocinas. De qualquer modo, ainda há o que esclarecer sobre os mecanismos celulares envolvidos na dinâmica da inflamação das vias aéreas asmáticas. Pode ser que o neutrófilo seja apenas um marcador de gravidade, ou um ator importante, ou mesmo que estejamos superpondo doenças distintas.

### Tratando o problema

Conceitualmente, a abordagem terapêutica da asma difícil não difere muito daquela da asma sem maiores problemas no controle. A maior diferença reside nas doses de corticosteróides e de beta 2 agonistas. Nos comentários sobre a abordagem terapêutica feitos a seguir, considerar-se-á apenas aquele asmático que passou por investigação rigorosa sobre os fatores comentados anteriormente (diagnóstico diferencial, comorbidades, esquema terapêutico, uso correto da medicação, adesão, exposição ambiental e uso concomitante de outros fármacos) e tem uma asma difícil pura.

Os corticosteróides são o grande pilar de sustentação do tratamento do asmático. Embora ainda haja claros no entendimento de seus mecanismos de ação nos níveis moleculares, há indícios de que sua ação anti-inflamatória na asma se dê a partir de um efeito inibitório sobre determinados genes, interferindo na transcrição de fatores e na produção de substâncias pró e antiinflamatórias<sup>(83,84)</sup>. Entretanto, há gradação entre os asmáticos no que se refere aos efeitos antiinflamatórios brônquicos dos CS. Nesse espectro, os asmáticos podem ser classificados em sensíveis, dependentes e resistentes. Os primeiros compõem a maior parte dos asmáticos, cuja doença é bem controlada com doses relativamente baixas do CS inalável. No segundo grupo, inserem-se aqueles portadores de formas graves que só podem ser controlados adequadamente com o uso regular de corticosteróides orais. Os fenômenos moleculares envolvidos nes-

ses doentes não estão esclarecidos, mas podem estar relacionados aos mecanismos de ação antiinflamatória dos CS e à excessiva produção de citocinas<sup>(85,86)</sup>. É possível que a redução do efeito dos CS decorra da possibilidade de os fatores de transcrição envolvidos na produção de diversas das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), p. ex.) secretadas durante o processo inflamatório da asma que ativam AP-1 e NF- $\kappa$ B no pulmão<sup>(87,88)</sup> formarem complexos proteína-proteína com os receptores de CS (RC) tanto no núcleo como no citoplasma das células das vias aéreas. Isso reduziria o número de RC efetivos e, conseqüentemente, a resposta aos CS<sup>(89)</sup>. Essa redução seria proporcional à intensidade da inflamação asmática e contribuiria para a dificuldade em controlar as crises com CS sistêmicos. Outra possível explicação para a resistência aumentada aos CS poderia estar ligada a efeitos das citocinas na função do RC, já que foi demonstrado, *in vitro*, que altas concentrações de IL-2 e IL-4 reduzem a afinidade do RC em linfócitos T<sup>(90)</sup>. No tratamento desse grupo de doentes, é importante usar a menor dose de CS oral que mantenha a asma adequadamente controlada. Quando os efeitos indesejáveis da corticoterapia oral tornam-se um problema maior (diabetes e osteoporose, p. ex.), deve-se considerar alternativas como o uso de beta 2 agonistas de longa duração<sup>(91,92)</sup>, teofilina<sup>(93)</sup>, anti-leucotrienos, metotrexate<sup>(94)</sup> e ouro<sup>(95)</sup>. Finalmente, alguns raros asmáticos parecem ser "imunes" aos efeitos desejáveis dos CS. A chamada asma resistente ao corticóide (ARC), descrita pela primeira vez em 1968<sup>(96)</sup>, é rara e definida pelo aumento menor que 15% do VEF1 ou do PFE após 2 semanas de tratamento com 30 a 40 mg de Prednisona oral em doentes com diagnóstico clínico de asma, variabilidade no PFE e resposta broncodilatadora ao beta 2 agonista. Deve-se ressaltar que a resistência ao CS não é uma condição fechada, do tipo "sim" ou "não". Habitualmente, há uma escala de resistência, que faz necessário aumentar a dose do CS em alguns asmáticos para alcançar o efeito desejado. A distinção entre a asma sensível ao CS e a ARC depende da resposta à dose alta do CS oral por um período razoável (em torno de 2 semanas). A resistência ao CS é, possivelmente, uma condição geneticamente definida existente numa parcela da população geral que surge quando essas pessoas desenvolvem uma doença imune ou um distúrbio imunológico grave. Não é a mesma coisa que a

resistência ao CS familiar, que é uma raríssima síndrome endócrinica hereditária na qual a anormalidade se localiza na ligação do CS aos seus receptores<sup>(97)</sup>. Há alguns indícios de que as alterações observadas na ARC estejam ligadas a anormalidades na interação entre receptores do CS e o ativador proteico-1 (AP-1), que é um fator de transcrição que regula a expressão de gens inflamatórios<sup>(83,98)</sup>. Essa anormalidade pode também ser responsável pela resistência seletiva aos efeitos dos CS na ARC, já que o AP-1 parece ser mais importante na regulação de alguns gens do que em outros. Assim, estaria explicado por que a resistência aos efeitos antiinflamatórios pode ser observada independentemente dos efeitos metabólicos ou endócrinicos.

No passado recente, o uso de beta 2 agonista foi associado à morte entre asmáticos<sup>(99,100,101)</sup> por um mecanismo de indução de taquifilaxia e aumento da HRB após o desgaste do receptor beta adrenérgico<sup>(102)</sup>. Posteriormente, a análise cuidadosa indicou que, na realidade, o uso excessivo de b-agonistas era um marcador da asma grave e/ou mal controlada, para os aumentos detectados nas taxas de mortalidade. Entretanto, está demonstrado que altas concentrações de beta 2 agonistas, aumentando a concentração de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) são capazes de reduzir os efeitos dos CS no brônquio asmático<sup>(103,104)</sup>. Para superar o bloqueio parcial da ação do CS pelas altas doses do beta 2, deve-se aumentar a dose do CS inalatório ou oral e reduzir a dose do beta 2. Posteriormente, reduz-se gradualmente a dose do CS. Estudos sobre a associação do CS inalatório ao beta 2 de longa duração ( $\beta$ 2LD) no tratamento da asma leve a moderada não sugeriram que o  $\beta$ 2LD interfira negativamente no controle da doença<sup>(105,106,107,108)</sup>. Não há, entretanto, estudos desse tipo envolvendo a asma de difícil controle.

Numa situação em que o corticosteróide oral parece ser a única opção para controlar a asma, surge um novo problema; evitar os efeitos sistêmicos indesejáveis da corticoterapia. Com esse intuito, fármacos imunodepressores e antiinflamatórios vêm sendo investigados.

Metotrexate (MTX) – O MTX é um antimetabolito que antagoniza a síntese de DNA e de RNA. De toxicidade moderada em doses baixas, tem efeito anti-inflamatório por mecanismos ainda não esclarecidos mas que, provavelmente, inclui redução da quimotaxia de neutrófilos, inibição da li-

beração de citocinas e supressão da produção de mediadores inflamatórios. Enquanto alguns estudos controlados, que procuraram avaliar o efeito de doses baixas de MTX em asmáticos corticóide-dependentes, indicaram que ele permitia reduzir a dose do CS oral<sup>(109,110,111,112,113)</sup>, outros não demonstraram efeito benéfico na asma<sup>(114,115,116)</sup>. Numa meta-análise recente<sup>(117)</sup>, a conclusão foi de que o MTX era efetivo na redução da dose de CS quando usado por 24 semanas. As reações tóxicas ao MTX vão desde náuseas, anorexia, diarreia, disfunção hepática e neutropenia a fibrose hepática e/ou pulmonar, supressão de medula óssea e pneumonite por P. Carinii.

Ouro – Sais de ouro têm atividade antiinflamatória e imunoreguladora, inibindo a liberação de histamina pelos basófilos induzida pela IgE, e a formação de metabólitos inflamatórios do ácido araquidônico em mastócitos, basófilos e neutrófilos. Estudos controlados com o uso de injeções IM de ouro (3mg duas vezes ao dia)<sup>(118,119,120)</sup> revelaram que seu uso permite reduzir a dose de CS oral. A longo prazo, o tratamento com ouro pode causar problemas gastrointestinais (náuseas, dor abdominal e diarreia), lesões cutâneas (erupções), renais (proteinúria, hematúria microscópica) e hematológicas (leucopenia, trombocitopenia). Se usada a via oral, os efeitos indesejáveis são mais leves.

Ciclosporina A – Substância imunossupressora muito usada para reduzir a incidência de rejeição de órgãos transplantados, também inibe células inflamatórias, como basófilos, neutrófilos, mastócitos pulmonares, monócitos e macrófagos. Os poucos estudos publicados sobre seu valor na asma são contraditórios e indicam que seu uso está associado a diversos e freqüentes efeitos indesejáveis (hipertensão, parestesias, alterações na pressão arterial e na função renal)<sup>(121,122,123)</sup>.

Anti-leucotrienos – De uso recente, teve efeito redutor da dose necessária de CS demonstrado em um estudo<sup>(124)</sup>.

Diversas outras substâncias (imunoglobulina IV<sup>(125,126)</sup>, azotioprina<sup>(127)</sup>, anticorpos monoclonais anti-CD4<sup>(128)</sup>, troleandomicina<sup>(129,130)</sup>, dapsona<sup>(131)</sup>, hidroxiquina<sup>(132,133)</sup>, colchicina<sup>(134)</sup>, lidocaína inalatória<sup>(135)</sup> e nedocromil sódico<sup>(136,137)</sup>, p. ex.) foram ou vêm sendo testadas nessa forma particular de asma, porém os resultados são frustrados ou inconclusivos. Novas abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas e é possível que no futuro estejamos usando antagonistas de neuropeptídeos, anticitocinas, moléculas anti-adesão, anti-imunoglobulina E e corticóides não-esteroidais, en-

tre outras, como alternativas para a corticoterapia sistêmica tradicional.

Finalmente, um problema intimamente envolvido com o sucesso do tratamento da asma, a adesão ao tratamento, é um obstáculo ainda maior nessa situação particular da asma de difícil controle. Adesão é definida como "a extensão com a qual um paciente segue as recomendações médicas em termos de tomar a medicação, seguir as orientações dietéticas e fazer as mudanças recomendadas em seu estilo de vida<sup>(138)</sup>". Globalmente, estima-se que um terço dos pacientes sigam as prescrições, um terço siga ocasionalmente e um terço não o faça nunca<sup>(139)</sup>. A adesão é variável e tende a diminuir com o tempo em tratamentos de longo prazo. Na situação particular do asmático, uma série de fatores, como o conceito de que asma não tem cura, a corticosteroidofobia, a necessidade de mudanças comportamentais e ambientais, medo de dependência e/ou de efeitos indesejáveis, e o custo da medicação, principalmente, conjugam-se para dificultar a adesão ao tratamento. Conforme comentado acima, a adesão, e não a gravidade da doença, é o fator responsável pelas dificuldades no controle da maior parte dos asmáticos. Na situação particular da asma difícil de controlar, em que o número de remédios e a dosagem necessários são altos; em que a corticoterapia sistêmica é quase uma regra, problemas com a adesão são ainda maiores, gerando um círculo vicioso: "asma difícil de controlar ⇒ esquema complexo e caro ⇒ baixa adesão ⇒ asma difícil de controlar".

Diversas estratégias são usadas para estimar a adesão. Na maior parte das vezes, usam-se métodos indiretos: relatório auto-preenchido, diários de sintomas e de uso da medicação, medida da medicação consumida. O relatório é simples e barato, mas limitado pela memória do paciente e sujeito à decisão de quem o preenche. Por isso, na maior parte das vezes, dá um resultado superestimado. Os mesmos argumentos se adequam aos diários. Comprovadamente, a medida do consumo não fornece informação acurada. Os métodos diretos apóiam-se na detecção da droga em fluidos corporais, o que representa um obstáculo importante.

E como aumentar a adesão? O esclarecimento do paciente sobre sua doença, sobre os mecanismos envolvidos em seus sintomas, em suas disfunções e em seu tratamento certamente é peça fundamental. Programas educacionais desenhados para capacitar o asmático a controlar sua asma, a

monitorá-la e a escolher a intervenção mais adequada vêm sendo desenvolvidos e testados<sup>(140,141)</sup>. Infelizmente, os resultados ainda não são bons nem duradouros<sup>(142,143,144)</sup>. Pior ainda, estudos indicam que pacientes com asma difícil habitualmente relutam em participar de programas educativos<sup>(145)</sup>.

Sintetizando, a abordagem cuidadosa e sistemática do asmático, ponderando os critérios diagnósticos e terapêuticos, e dando ênfase no processo de esclarecimento são ações que certamente reduzirão o contingente de asmáticos difíceis de tratar. Mas sempre restará um grupo que padecerá de uma asma difícil de tratar, para o qual as esperanças de melhor controle residem no desenvolvimento de novos e efetivos fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Cockcroft DW, Swystum VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1016-1018.
- 2-Barnes PJ. Steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev* 2000; 10: 74-78.
- 3-Corrigan CJ, Brown PH et cols. Glucocorticoid resistance in chronic asthma: glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics and inhibition of peripheral blood T-cell proliferation by glucocorticoids in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1016-1025.
- 4-Lane SJ, Wilkinson JRW, et cols. Differential in vitro regulation by glucocorticoids of monocyte-derived cytokine generation in glucocorticoid-resistant bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 690-696.
- 5-Fahy J, Kim KW et cols. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 843-852.
- 6-Turner MO, Hussack P et cols. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 1995; 50: 1057-1061.
- 7-Pizzichini MM, Pizzichini E et cols. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1501-1508.
- 8-Jeffrey PK, Wardlaw AJ et cols. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1745-1753.



- 9-Shute JK, Parmar J et cols. Urinary GAG levels are increased in acute severe asthma: a role for eosinophil derivated gelatinase B. *Int Aech Allergy* 1997; 113: 366-367.
- 10-Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodelling. *FASEB J* 1991; 5: 2145-2153.
- 11-Roche WR, Beasley R et cols. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989 i: 520-524.
- 12-Woolcock A, Lundback B et cols. Comparison of addiction of salmeterol to inhaled steroids with doubling the dose of inhaled steroids. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
- 13-Martin AJ, McLennan LA et cols. The natural history of childhood asthma to adult life. *BMJ* 1980; 280: 1397-1399.
- 14-Lange P, Ulrik CS et cols. Mortality in adults with self-reported asthma. *Lancet* 1996; 347: 1285-1289.
- 15-Beaty TH, Cohen BH et cols. Impaired pulmonary function as a risk factor for mortality. *Am J Epidemiolo* 1982; 116: 102-113.
- 16-Schacter EN, Doyle CA et cols. A prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984; 85: 623-630.
- 17-Peat JK, Woolcock AJ et cols. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 171-179.
- 18-Ulrick CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 629-634.
- 19-Barker DJP, Godfrey K et cols. Relation of birthweight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airway disease. *BMJ* 1991; 303: 671-675.
- 20-Neas LM, Dockery DW et cols. Fungus spores, air pollutants, and other determinants of peak flow rate in children. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 797-807.
- 21-Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1016-1018.
- 22-Nocon A, Booth T. The social impact of asthma. *Fam Practice* 1991; 8: 37-41.
- 23-Robertson CF, Rubinfeld AR et cols. Deaths from asthma in victoria: a 12 onth survey. *Med J Aust* 1990; 152: 511-517.
- 24-Markowe HLJ, Bulpitt CJ et cols. Prognosis in adult asthma: a national study. *BMJ* 1987; 295: 949-952.
- 25-Silverstein MD, Reed CE et cols. Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1537-1541.
- 26-Marquette CH, Saulnier F et cols. A six year follow up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 76-81.
- 27-Rodriguez-Roisin R. Acute severe asthma: pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities. *Eur Respir J* 1997; 10: 1359-1371.
- 28-Benatar SR. Fatal asthma. *N Engl J Med* 1986; 314: 423-429.
- 29-Kay AB. Pathology of mild, severe and fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S66-S69.
- 30-Saetta M, DiStefano A et cols. Quantitative structural analysis of periphereal airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 138-143.
- 31-18Macklem PT. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit care Med* 1996; 153: 83-89.
- 32-Ding DJ, Martin JG et cols. Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1324-1330.
- 33-Fredberg JJ, Jones KA et cols. Friction in airway smooth muscle: mechanisms, latch and implications in asthma. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2703-2712.
- 34-Campbell DA, McLennan G et cols. A comparison of asthma deaths and near fatal asthma attacks in South Australia. *Eur Respir J* 1994; 7: 490-497.
- 35-Sears M, rea HH. Patients at risk for dying of asthma: the New Zealand experience. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 477-481.
- 36-Barnes PJ. Blunted perception and death from asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1383-1384.
- 37-Rea HH, Scragg R et cols. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41: 833-839.
- 38-Miller BD. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 481-486.
- 39-MacDonald JB, MacDonald ET et cols. Asthma deaths in Cardiff 1963-74; 5 deaths in hospital. *Brit Med J* 1976; ii: 721-723.

- 40-Ruffin RE, Latimer KM et cols. Longitudinal study of near fatal asthma. *Chest* 1991; 99: 77-83.
- 41-Boulet LP, Deschesnes F et cols. Near fatal asthma: Clinical and physiologic features, perception of bronchoconstriction, and psychologic profile. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 838-846.
- 42-int'Veen JCCM, Smits HH et cols. Impaired perception of dyspnoea in patients with severe asthma: relation to sputum eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1134-1141.
- 43-Yellowlees PM, Ruffin RE. Psychological defenses and coping styles in patients following a life-threatening attack of asthma. *Chest* 1989; 95: 1298-1303.
- 44-Campbell DA, Yellowlees PM et cols. Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax* 1995; 50: 254-259.
- 45-Molfino NA, Nannini Lj et cols. The fatality prone asthmatic: follow up study after near fatal attacks. *Chest* 1992; 101: 621-623.
- 46-Kallenbach JM, Frankel AH et cols. Determinants of near fatality in acute severe asthma. *Am J Med* 1993; 91: 265-272.
- 47-Le Son S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation: a comprehensive review. *Allegol et Immunopathol* 1995; 23: 235-247.
- 48-O'Halloran MT, Yunginger JW et cols. Exposure to na aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 359-363.
- 49-Targonski PV, Persky VW et cols. Effect of environment moulds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 955-961.
- 50-Ayres JG. Brittle asthma. *Eur Respir Rev* 2000; 10: 23-25.
- 51-Picado C, Montserrat JM et cols. Mechanical ventilation in severe exacerbation of asthma. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 102-107.
- 52-Kikuchi Y, Okabe S et cols. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patirents witha a story of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1329-1334.
- 53-Barnes PJ, Woolcock A et cols. Difficult asthma. In: *Asthma*. Barnes PJ, Grunstein MM, Leaf AR, Woolcock AJ, eds. New York, Lippincott-Raven 1997; 2089-2097.
- 54-Wasserfallen JB, Schaller MD et cols. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 108-111.
- 55-Miles JF, Cayton RM et cols. Increased atopic sensitization in brittle asthma. *Clin Exp All* 1995; 25: 1074-1082.
- 56-Miles JF, Noble K et cols. Gastro-oesophageal reflux in patients with brittle asthma. *Asthma Journal*.
- 57-Eliasson O, Scherzer HH et cols. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 87-94.
- 58-Gibbs CJ, Coutts II et cols. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax* 1984; 39: 833-836.
- 59-Wheeldon NM, Newnham M et cols. Influence of sex-steroid hormones on the regulation of lymphocyte b2-adrenoreceptors during the menstrual cycle. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 583-588.
- 60-Kalkhoveng E, Wissink S et cols. Negative interaction between the Rel (p65) subunit of NF-kB and the progesterone receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 6217-6224.
- 61-Barnes PJ. Poorly perceived asthma. *Thorax* 1992; 47: 408-409.
- 62-Salmeron S. Acute exacerbations in difficult therapy-resistant asthma. *Eur Respir Rev* 2000; 10: 88-93.
- 63-Platts-Mills TA, Mitchell EB et cols. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; ii: 675-678.
- 64-Rea HH, Scragg R et cols. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41: 833-839.
- 65-Irwin RS, Curley FJ et cols. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-1669.
- 66-Diaz P, Galleguillos FR e cols. Bronchoalveolar lavage in asthma: the effect of disodium cromoglycate (cromolyn) on leukocyte counts, immunoglobulins, and complement. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 41-48.
- 67-Adelroth E, Rosenhall L et cols. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. The effects of antiasthmatic treatment with budesonide or terbutaline. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 91-99.
- 68-Beasley R, Roche WR et cols. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-817.

- 69-Jeffery PK, Wardlaw AJ et cols. Bronchial biopsies in asthma. Na ultrastructural quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 149: 1745-1753.
- 70-Bradley BL, Azzawi M et cols. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 661-674.
- 71-Bentley AM, Menz G et cols. Identification of T-lymphocytes, macrophages and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 500-506.
- 72-Laitinen LA, Laitinen A et cols. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 697-704.
- 73-Azzawi M, bradley B et cols. Identification of activated T-lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1407-1413.
- 74-Robinson DS, Bentley AM et cols. Activated memory T-helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function and bronchial responsiveness. *Thorax* 1993; 48: 26-32.
- 75-Hamid Q, Song Y et cols. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44-51.
- 76-Kraft M, Djukanovic R et cols. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-1510.
- 77-Leung DY, Martin RJ et cols. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5 and interferon-g gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 181: 33-40.
- 78-Wenzel SE, Szefer SJ et cols. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-743.
- 79-Synek M, Beasley R et cols. Cellular infiltration of the airways in asthma of varying severity. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 154: 224-230.
- 80-Carroll N, Elliot J et cols. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 405-410.
- 81-Sur S, Crotty TB et cols. Sudden onset fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713-719.
- 82-Carroll N, Carello S et cols. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 709-715.
- 83-Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *ClinicalSci* 1998; 94: 111-127.
- 84-Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kb: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
- 85-Adcock IM, Shirasaki H et cols. The effects of glucocorticoids on phorbol ester and cytokine stimulated transcription factor activation in human lung. *Life Sci* 1994; 55: 1147-1153.
- 86-Adcock IM, Brown CR et cols. Effects of dexamethasone on cytokine and phorbol ester stimulated c-Fos and c-dun DNA binding and gene expression in human lung. *Eur Respir J* 1994; 7: 2117-2123.
- 87-Adcock IM, Shirasaki H et cols. The effects of glucocorticoids on phorbol ester and cytokine stimulated transcription factor activation in human lung. *Life Sci* 1994; 55: 1147-1153.
- 88-Adcock IM, Brown CR et cols. Effects of dexamethasone on cytokine and phorbol ester stimulated c-Fos and c-dun DNA binding and gene expression in human lung. *Eur Respir J* 1994; 7: 2117-2123.
- 89-Barnes PJ, Adcock IM. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436-441.
- 90-Kam JC, Szefer SJ et cols. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid-receptor binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993; 151: 3460-3466.
- 91-Woolcock A, Lundback B et cols. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
- 92-Pauwels RA, Lofdahl C-G et cols. Addictive effects of inhaled formoterol and budesonide in reducing asthma exacerbations: a one-year controlled study. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
- 93-Evans DJ, Taylor DA et cols. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose

- inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412-1418.
- 94-Shiner RJ, Nunn A et cols. Steroid-sparing effect of methotrexate in the treatment of chronic severe asthma: a double-blind controlled study. *Lancet* 1990; 336: 137-140.
- 95-Nierop G, Gijzel WP et cols. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992; 47: 349-354.
- 96-Schwartz HL, Lowell FC et cols. Steroid resistance in bronchial asthma. *Am J Int Med* 1968; 69: 493-499.
- 97-Lamberts SWJ, Kioper JW et cols. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 385-388.
- 98-Adcock IM, Lane SJ et cols. Abnormal glucocorticoid receptor/AP-1 interaction in steroid resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 182: 1951-1958.
- 99-Crane J, Pearce N et cols. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; 1: 917-922.
- 100-Burgess C, Pearce N et cols. Prescribed drug therapy and near-fatal asthma attacks. *Eur Respir J* 1994; 7: 498-503.
- 101-Pearce N, Beasley R et cols. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995; 345: 41-44.
- 102-Svedmyr N, Lofdahl CG. The use of beta-2-adrenoceptor agonists in the treatment of bronchial asthma. *Pharmacol toxicol* 1996; 78: 3-11.
- 103-Peters MJ, Adcock IM et cols.  $\beta$ -Adrenoceptor agonists interfere with glucocorticoid receptor DNA binding in rat lung. *Eur J Pharmacol (Molec Pharmacol)* 1995; 289: 275-281.
- 104-Stevens DA, Barnes PJ et cols.  $\beta$ -Agonists inhibit DNA binding of glucocorticoid receptors in human pulmonary and bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A195.
- 105-Woolcock A, Lundback B et cols. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
- 106-Pearlman D, Chevrinsky P et cols. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-1425.
- 107-D'Alonzo GE, Nathan RA et cols. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 1994; 271: 1412-1416.
- 108-van der Molen T, Postma DS et cols. Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. The Netherlands and Canadian Formoterol Study Investigators. *Thorax* 1997; 52: 535-539.
- 109-Mullarkey MF, Blumenstein BA, et cols. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1988; 318: 603-607.
- 110-Dyer PD, Vaughan TR et cols. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 208-212.
- 111-Hedman J, Seideman P et cols. Controlled trial of methotrexate in patients with severe chronic asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 347-349.
- 112-Shiner RJ, Nunn AJ et cols. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990; 336: 137-140.
- 113-Stewart GE, Diaz JD et cols. Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 482-489.
- 114-Erzurum SC, Leff JA et cols. Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. *Ann Intern Med* 1991; 114: 353-360.
- 115-Trigg CJ, Davies RJ. Comparison of methotrexate 30 mg per week with placebo in chronic steroid-dependent asthma: a 12 week double-blind, cross-over study. *Respir Med* 1993; 87: 211-216.
- 116-Coffrey MJ, Sanders G et cols. The role of methotrexate in the management of steroid dependent asthma. *Chest* 1994; 105: 649-650.
- 117-Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatics patients: a meta-analysis. *Chest* 1997; 112: 29-33.
- 118-Klaustermeyer WB, Noritake DN et cols. Chrysotherapy in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 720-725.
- 119-Nierop G, Gijzel WP et cols. Auranofin in the treatment of steroid-dependent asthma: a double-blind study. *Thorax* 1992; 47: 349-354.

- 120-Bernstein LI, Bernstein DI et cols. A placebo controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 317-324.
- 121-Alexander AG, Barnes NC et cols. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339: 324-328.
- 122-Lock SH, Kay B et cols. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 509-514.
- 123-Nizankowska E, Soja J et cols. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J* 1995; 8: 1091-1099.
- 124-Tamaoki J, Kondo M et cols. Leukoptriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high dose inhaled corticosteroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A663.
- 125-Mazer BD, Gefland EW. An open study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 976-983.
- 126-Valacer DJ, Kishima JL et cols. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of high dose intravenous gammaglobulin (IVIG) for oral corticosteroid-dependent asthma. *J Appl Biometer* 1999; 91: 126-133.
- 127-Hodges NG, Brewis RAL et cols. An evaluation of azothioprine in severe chronic asthma. *Thorax* 1971; 26: 734-739.
- 128-Kon OM, Comptom CH et cols. A double-blind, placebo-controlled trial of na anti-CD4 monoclonal antibody, SB210396 in chronic severe asthma. *Lancet* 1998; 352: 1109-1113.
- 129-Spector SL, Katz FH et cols. Troleandomycin: effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 367-379.
- 130-Nelson HS, Hamilos DL et cols. A double-blind study of troleandomycin and methylprednisolone in asthmatic subjects who require daily corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 47: 398-404.
- 131-Berlow BA, Liebhaber ML et cols. The effect of dapsone in steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 710-715.
- 132-Roberts JA, Gunneberg A et cols. Hydroxychloroquine in steroid-dependent asthma. *Pulm Pharmacol* 1988; i: 59-61.
- 133-Charous BL. Open study of hydroxychloroquine in the treatment of severe symptomatic or corticosteroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1990; 65: 53-58.
- 134-Scharaz YA, Kivity S et cols. A clinical and immunologic study of colchicine in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 578-582.
- 135-Hunt LW, Swedlund HA, Gleich GJ. Effect of nebulized lidocaine on severe glucocorticoid-dependent asthma. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 361-368.
- 136-Goldin JG, Bateman ED. Does nedocromil sodium have a steroid sparing effect in adult asthmatic patients requiring maintenance oral corticosteroids? *Thorax* 1998; 43: 982-986.
- 137-Boulet J-P, Cartier A et cols. Tolerance to reduction of oral steroid dosage in severely asthmatic patients receiving nedocromil sodium. *Respir Med* 1990; 84: 317-323.
- 138-Haynes RB, Taylor DW et cols. Compliance in health care. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1979.
- 139-Fedder DO. Managing medication and compliance: physician-pharmacist-patient interaction. *J Am Geriat Soc* 1982; 30: S113-S117.
- 140-Beasley R, Cushley M et cols. A self-management plan in the treatment of adult asthma. *Thorax* 1989; 44: 200-204.
- 141-Yoon R, McKenzie DK et cols. Controlled trial evaluation of na asthma programme for adults. *Thorax* 1993; 48: 1110-1116.
- 142-Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). Effectiveness of routine self-monitoring of peak-flow in patients with asthma. *BMJ* 1994; 308: 564-567.
- 143-Lahdensuo A, Haahtela T et cols. Randomized comparison of guided self-management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996; 312: 748-752.
- 144-Jones PK, Mulle MA et cols. Peak-flow based asthma self-management: a randomized, controlled study in general practice. *Thorax* 1995; 50: 851-857.
- 145-Uldry C, Leuenberger P. Compliance, psychosocial factors and patient education in difficult or therapy-resistant asthma. *Eur Respir Ver* 2000; 10: 97-101. ■