

Artigo original

Tratamento endoscópico da asma: termoplastia brônquica

Bronchoscopic treatment of asthma: bronchial thermoplasty

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso¹, Adalberto Sperb Rubin²

RESUMO

A termoplastia brônquica é uma nova modalidade terapêutica não medicamentosa para asma. Esta revisão tem por objetivo apresentar os princípios e mecanismos de ação do método, suas indicações, técnica e resultados de estudos clínicos realizados.

O procedimento é realizado via broncoscópica, e tem por objetivo a ablação da musculatura lisa das vias aéreas através da liberação endobrônquica de energia térmica por meio de um cateter conectado a uma fonte de energia de radiofrequência. O produto final será a redução da broncoconstrição mediada pela musculatura lisa. Dentre os estudos clínicos realizados, o de maior impacto foi um estudo randomizado controlado por placebo que incluiu 196 pacientes submetidos a termoplastia. O estudo concluiu que a termoplastia brônquica resultou em melhora na qualidade de vida e redução da ocorrência de exacerbações para os asmáticos graves, quando comparados ao grupo placebo.

A termoplastia brônquica é a única modalidade terapêutica não medicamentosa para o controle da asma em asmáticos graves. A sua utilização na prática clínica auxiliará a definir e a estabelecer seu papel nas atuais diretrizes de tratamento de pacientes portadores de asma de difícil controle.

Descritores: Asma/prevenção & controle; Asma/terapia; Broncoscopia.

ABSTRACT

Bronchial thermoplasty is a new non-drug related therapeutic modality for the treatment of asthma. This review presents the principles, mechanisms of action, indications, technique and results of the most relevant clinical studies.

Bronchial thermoplasty is a procedure that causes ablation of the airway smooth muscle by means of the bronchoscopic application of thermal energy directly into the airway via a catheter connected to a radiofrequency generator. The aim of the procedure is to reduce bronchoconstriction mediated by the airway smooth muscle. The most relevant clinical study was prospective, randomized and placebo controlled clinical trial that has included 196 patients submitted bronchial thermoplasty. The study concluded that bronchial thermoplasty resulted in improvements in quality of life, caused a reduction in exacerbations in severe asthma compared to placebo.

Bronchial thermoplasty is the only non-drug therapy for severe asthma patients. Its application in clinical practice will help define its role in the treatment of difficult to control asthma patients.

Keywords: Asthma/prevention and control; Asthma/therapy; Bronchoscopy.

1. Departamento de Cardiopneumologia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

2. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Paulo F. Guerreiro Cardoso. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco 2, 7 andar, Cerqueira César, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel: + 55 11 26615708. E-mail: cardosop@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O controle da asma possui impactos na qualidade de vida dos pacientes e reduz riscos e custos para esses, seus familiares e sistema de saúde. O desenvolvimento de novos medicamentos associados a programas de educação e a introdução de diretrizes para o tratamento e manutenção da asma têm resultado em um melhor controle da doença. Apesar dessas medidas, aproximadamente 5-10% dos pacientes apresentam sintomas persistentes, com alteração da função pulmonar e exacerbações frequentes, a despeito de um manejo considerado adequado com os melhores recursos e medicações disponíveis (1). Nesses pacientes portadores de asma de difícil controle, a morbidade e a mortalidade relacionadas à doença são mais elevadas, e o consumo de recursos para o tratamento da doença é maior (2).

A asma grave está associada a um processo inflamatório crônico com remodelamento das vias aéreas, cujo conceito resume as alterações estruturais das vias aéreas nas manifestações alérgicas e supurativas. O espessamento de paredes brônquicas, a hiperplasia glandular, com o consequente aumento da secreção de muco e da vascularização, assim como a hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas (MLVA) contribuem para a manutenção dos sintomas da doença (3).

O aumento da massa muscular nas vias aéreas e a potencialização da contratilidade da MLVA em resposta a uma variedade de estímulos são importantes na asma, e os sintomas em asmáticos graves e de difícil controle são devidos à contração da MLVA, que está hipertrofiada nesses pacientes (4).

A termoplastia brônquica é um método de ablação da musculatura lisa brônquica através de energia térmica por ondas de radiofrequência. O método foi desenvolvido e aprovado para o tratamento de asma de difícil controle, tendo como alvo principal a MLVA, com base no princípio de que a redução da contratilidade e/ou da quantidade de MLVA pode aliviar os sintomas e reduzir o número de episódios de exacerbação em asmáticos (5).

ASMA E MLVA

A verdadeira função da MLVA, bem como a sua própria existência, ainda são motivos de controvérsia. Embora a musculatura lisa seja parte integrante da estrutura brônquica, alguns autores sustentam que a MLVA é apenas vestigial, a exemplo de outras estruturas tais como o apêndice e a musculatura auricular externa. A controvérsia reside no fato de a literatura descrever uma grande variedade de funções para MLVA, que vão desde o "auxílio peristáltico" para a exalação e para a eliminação de muco, a promoção de fluxo venoso e linfático, até a estabilização e proteção da via aérea, apenas para mencionar algumas (6). Apesar de muita especulação em torno do assunto, é

consenso que os eventos contráteis descontrolados dessa musculatura em resposta a estímulos estão implicados na hiper-reatividade brônquica encontrada na asma (7). Ademais, a MLVA em asmáticos é particularmente suscetível a estímulos, resultando em hiper-reatividade brônquica e contração das vias aéreas. Desta forma, pode estar associada ao processo inflamatório, sendo assim um fator contribuinte do remodelamento brônquico.

MECANISMO DE AÇÃO, INDICAÇÕES, EQUIPAMENTO E PROCEDIMENTO

O mecanismo de ação da termoplastia brônquica consiste na atrofia ou na destruição da MLVA com a administração de calor nas vias aéreas (8). Essa alteração foi verificada em vias aéreas de cães tratados, nos quais a MLVA foi substituída por tecido fibroso (1). É possível que outros componentes das vias aéreas, tais como inervação, vascularização, recrutamento inflamatório, epitélio e produção de muco, também sejam alterados pela indução térmica local, embora não haja confirmação através de estudos. Em tese, qualquer alteração nesses componentes pode contribuir para um melhor controle da doença (9).

Estudos clínicos sugerem que a termoplastia está indicada em pacientes com asma persistente grave e asma de difícil controle nos quais, apesar de tratamento otimizado baseado em diretrizes internacionais (10), não se alcance o controle da doença (11). Os critérios de seleção estão sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios de seleção para termoplastia brônquica.

<p>Adulto, portador de asma persistente grave e asma de difícil controle diagnosticada com reversibilidade de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ou hiperreatividade brônquica</p> <p>VEF₁ ≥ 60% pré-broncodilatador</p> <p>Paciente sintomático, mesmo na vigência de tratamento adequado (fluticasona ou equivalente em dose ≥ 500 µg e β₂-agonistas de longa duração)</p> <p>Ausência de comorbidades instáveis que impeçam a realização de broncoscopia sob sedação (comorbidades cardiovasculares, diabetes tipo I, epilepsia)</p> <p>Ausência de infecções em atividade</p> <p>Ausência de marca-passo ou neuroestimulador</p>
--

Os estudos atuais ainda não permitem concluir com exatidão quais os subgrupos de asmáticos graves serão mais beneficiados pelo tratamento. As análises individuais dos casos incluídos nos estudos demonstraram alguns casos com grande melhora de sintomas e controle da asma, inclusive com redução expressiva do uso de medicamentos e suspensão da corticoterapia oral (12,13).

O equipamento que compõe o sistema (Alair®; Asthmatx-Boston Scientific, Boston, MA, EUA) consiste em um gerador de radiofrequência e um ca-

teter (Figuras 1 e 2). O cateter é introduzido através do canal de trabalho de um fibrobroncoscópio e possui eletrodos em sua extremidade numa cesta expansível. O cateter alcança a via aérea mais distalmente visível através do broncoscópio, sendo então a cesta expandida de modo que os quatro eletrodos toquem simetricamente a circunferência da parede da via aérea (Figura 3). O sistema gerador libera energia por radiofrequência monopolar de 480 kHz por um período de 10 segundos, gerando e transmitindo calor através dos eletrodos durante esse período. Após cada ativação, a cesta é retraída e o cateter é reposicionado a cada 5 mm em sentido proximal, à partir dos brônquios subsegmentares até os lobares. O tratamento completo consiste em três sessões, com um intervalo de três semanas entre cada sessão. O tratamento envolve o preenchimento de um mapa das ativações em cada sessão e cumpre a seguinte sequência pré-determinada: a primeira sessão é realizada no lobo inferior direito; a segunda, no lobo inferior esquerdo; e a terceira, em ambos os lobos superiores. O procedimento pode ser realizado sob sedação consciente, preferencialmente assistida por anestesiologista, e com o paciente monitorizado. O procedimento é considerado tecnicamente correto quando todas as vias aéreas distais aos brônquios principais, com calibre entre 3 e 10 mm, tenham sido tratadas, à exceção do lobo médio, que não é tratado.

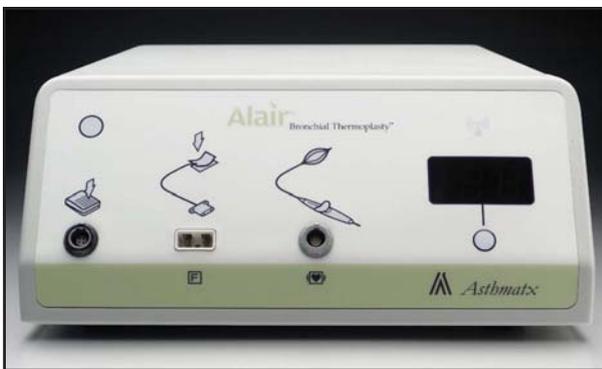


Figura 1 - Gerador de radiofrequência utilizado no sistema Alair® (Asthmatx-Boston Scientific, Boston, MA, EUA).

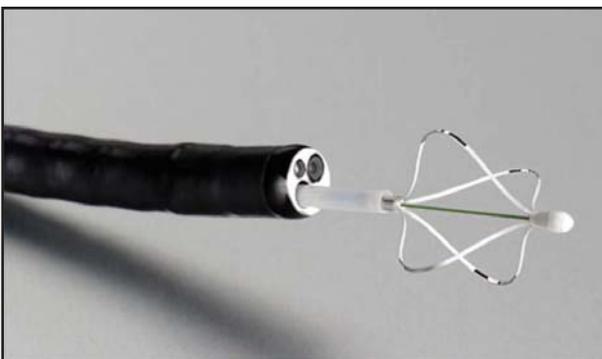


Figura 2 - Cateter utilizado para termoplastia brônquica no sistema Alair® (Asthmatx-Boston Scientific, Boston, MA, EUA).

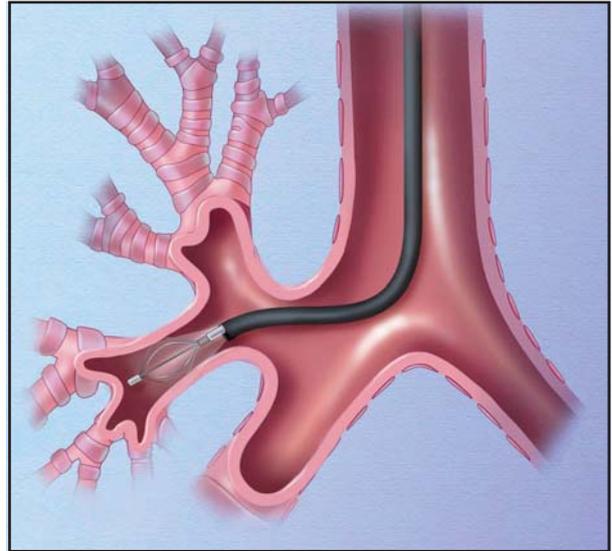


Figura 3 - Desenho esquemático do procedimento demonstrando o cateter com as hastes expandidas tocando a circunferência da parede brônquica durante a termoplastia.

RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

Estudos pré-clínicos com a termoplastia brônquica realizados em cães demonstraram que a liberação de calor a partir de radiofrequência na temperatura de 75°C esteve associada a uma maior eficácia em comparação a temperaturas menores. Ficou evidenciado, ao longo de três anos de observação, que o tratamento reduzia ou eliminava a MLVA das áreas tratadas, sem evidência inequívoca de dano ao parênquima, epitélio ou estrutura brônquica.

O primeiro estudo em humanos incluiu 9 pacientes com indicação de lobectomia por neoplasia pulmonar, nos quais a termoplastia causou efeitos semelhantes sobre a MLVA aos observados em cães na análise histológica do lobo ressecado três semanas após a termoplastia (14). Posteriormente, 16 asmáticos leves foram tratados e acompanhados por dois anos, resultando em melhora clínica e funcional com redução da hiper-reatividade brônquica (11).

Em um estudo foram incluídos 112 asmáticos com asma persistente moderada ou grave e considerados estáveis por seis semanas antes da inclusão no estudo (11). Os pacientes foram randomizados em dois grupos: tratamento convencional e tratamento convencional + termoplastia. Após um ano de acompanhamento, o grupo tratado com termoplastia apresentou redução significativa do número de exacerbações, melhora no pico de fluxo matinal, melhora nos escores do questionário de qualidade de vida e de sintomas, aumento na porcentagem de dias livres de sintomas e redução do uso de medicação de resgate. O grupo tratado com termoplastia também apresentou um aumento na ocorrência de efeitos adversos, a maioria de natureza leve (dispneia, tosse e sibilância), cujo tempo médio de recuperação foi inferior a sete dias. Entretanto, houve aumento no número de hospitalizações por

asma exacerbada nesse grupo. A partir da sexta semana, a incidência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos. Em uma análise post hoc, os pacientes que utilizavam doses maiores de um corticoide inalatório (> 1.000 µg de beclometasona) apresentaram benefícios ainda superiores aos observados na população total estudada.

Em outro estudo (9), foram avaliados eficácia e segurança da termoplastia em asmáticos persistentes graves. Foram incluídos usuários de doses altas de corticoide inalatório (> 750 µg de fluticasona ou equivalente) e β₂-agonistas de longa duração. Foram randomizados 15 pacientes para a termoplastia (além do tratamento convencional), e comparados a 17 controles. Metade dos pacientes em cada grupo também fazia uso de corticoide oral. A análise após o primeiro ano de inclusão demonstrou um maior número de internações no grupo tratado (sete internações em 4 pacientes) durante o período de tratamento (até seis semanas após o último procedimento), não sendo observadas internações no grupo controle durante esse período. Dentre as sete internações, cinco foram motivadas por exacerbação da asma e duas por colapso lobar (lobo inferior), revelando uma incidência maior de complicações após a termoplastia nos pacientes graves em comparação com os resultados de estudos anteriores. A ocorrência de sintomas respiratórios foi maior durante o período nos pacientes submetidos à termoplastia. Ao fim do primeiro ano, a incidência de efeitos adversos e de hospitalizações foi semelhante entre os grupos. Os pacientes tratados apresentaram melhora clínica, melhora do volume expiratório forçado no primeiro minuto, reduziram o uso de medicação de resgate e apresentaram melhoras nos escores de controle da asma. O estudo concluiu que, embora tenha havido um incremento da morbidade logo após o tratamento, os benefícios da termoplastia em asmáticos persistentes graves se mantiveram ao final de um ano foram significativos, o que já havia sido demonstrado na análise post hoc em outro estudo (9).

Um terceiro estudo incluiu um grupo placebo no qual asmáticos foram submetidos ao procedimento de maneira semelhante, porém sem ativação e liberação de energia por radiofrequência nas vias aéreas (15). O tratamento e a broncoscopia placebo foram realizados por pesquisadores cegados para a avaliação/acompanhamento clínico dos pacientes. Esse estudo, considerado duplo-cego, controlado com placebo e randomizado, incluiu pacientes com diagnóstico de asma grave que, a despeito do uso de altas doses de corticoides inalatórios e β₂-agonistas de longa duração, persistiam sintomáticos. Assim, 196 pacientes foram submetidos à termoplastia, enquanto 101 realizaram o tratamento placebo. Ambos os grupos apresentaram uma melhora significativa nos escores do *asthma quality of life questionnaire*, apesar de que, no grupo termoplastia, 81% dos pacientes alcançaram uma pontuação ≥ 0,5 (considerada melhora clínica) contra apenas 63% no grupo place-

bo. Os desfechos secundários, como uso de medicação de resgate, escore de sintomas, dias livres de sintomas e pico de fluxo matinal, foram melhores no grupo tratado do que no grupo placebo, embora sem diferenças significativas. Durante o período após o tratamento, o número de exacerbações graves foi significativamente inferior no grupo termoplastia em relação ao grupo placebo. Foram realizadas 558 ativações no grupo tratado, não se observando pneumotórax, hemoptise significativa, necessidade de intubação ou de ventilação mecânica nem óbitos. Apesar da termoplastia ter se relacionado a um número maior de internações durante o tratamento, houve uma redução no número de internações e de visitas a emergência até o final do primeiro ano de análise. Dentre os efeitos adversos observados em ambos os grupos após o tratamento, houve um aumento transitório dos sintomas da asma, cuja resolução se deu em torno de uma semana. Concluiu-se que a termoplastia resultou em melhora na qualidade de vida e redução da ocorrência de exacerbações para os asmáticos graves, quando comparados ao grupo placebo.

Asmáticos graves não controlados são responsáveis por uma parcela significativa dos gastos e da frequência de utilização de serviços de saúde pública (16,17). A melhora na qualidade de vida desses pacientes está diretamente associada à redução de gastos em saúde na asma (18,19).

Não obstante os benefícios demonstrados nos estudos clínicos com a termoplastia brônquica, ainda pairam dúvidas no que tange à segurança desse tratamento a longo prazo, bem como a possibilidade de algum dano tecidual, atelectasia ou mesmo surgimento de bronquiectasias. Nesse particular, os dados recentes sobre a segurança envolvendo os três grandes ensaios clínicos já citados (9,11,15) foram publicados recentemente (20). Após cinco anos de acompanhamento, não foram verificadas complicações clínicas ou deterioração da função pulmonar nos pacientes submetidos à termoplastia brônquica. A comparação entre a incidência de hospitalizações por sintomas respiratórios não demonstrou diferenças entre o primeiro ano de acompanhamento e os quatro seguintes, indicando assim um perfil positivo de segurança tardia para o procedimento. Uma análise dos resultados de tomografia computadorizada de tórax cinco anos após o tratamento em 15 pacientes, também não foram observadas alterações anatômicas significativas, comprovando a ausência de deformidades anatômicas tardias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a termoplastia brônquica inicia uma nova etapa na busca do controle adequado da asma em asmáticos graves. A sua utilização na prática clínica com o conseqüente acúmulo de experiência no método, auxiliarão a estabelecer o seu papel nas atuais diretrizes de tratamento de pacientes portadores de asma de difícil controle.

REFERÊNCIAS:

1. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):405-13.
2. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):149-60.
3. Woodruff PG, Fahy JV. Airway remodeling in asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Aug;23(4):361-7.
4. ATS. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2341-51.
5. Borger P, Tamm M, Black JL, Roth M. Asthma: is it due to an abnormal airway smooth muscle cell? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Aug 15;174(4):367-72.
6. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 1;169(7):787-90.
7. Seow CY, Fredberg JJ. Historical perspective on airway smooth muscle: the saga of a frustrated cell. *J Appl Physiol*. 2001 Aug;91(2):938-52.
8. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J*. 2004 Oct;24(4):659-63.
9. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Dec 15;176(12):1185-91.
10. Tudorache V. [GINA (Global Initiative for Asthma) 2006—a chapter in the bronchial asthma chronicles, or something else?]. *Pneumologia*. 2007 Jan-Mar;56(1):5-6.
11. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):965-9.
12. Martin N, Pavord ID. Bronchial thermoplasty for the treatment of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 Jan;9(1):88-95.
13. Rubin AS, Cardoso PF. [Bronchial thermoplasty: report on the first endoscopic treatment for asthma in Latin America]. *J Bras Pneumol*. 2008 Jan;34(1):59-62.
14. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest*. 2005 Jun;127(6):1999-2006.
15. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jan 15;181(2):116-24.
16. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):780-93.
17. Schatz M, Zeiger RS, Mosen D, Vollmer WM. Asthma-specific quality of life and subsequent asthma emergency hospital care. *Am J Manag Care*. 2008 Apr;14(4):206-11.
18. Eisner MD, Ackerson LM, Chi F, Kalkbrenner A, Buchner D, Mendoza G, et al. Health-related quality of life and future health care utilization for asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Jul;89(1):46-55.
19. Magid DJ, Houry D, Ellis J, Lyons E, Rumsfeld JS. Health-related quality of life predicts emergency department utilization for patients with asthma. *Ann Emerg Med*. 2004 May;43(5):551-7.
20. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011;11:8.