Copyright © 1997 - 2017 Dr. Pierre d'Almeida Telles Filho

Asma Brônquica

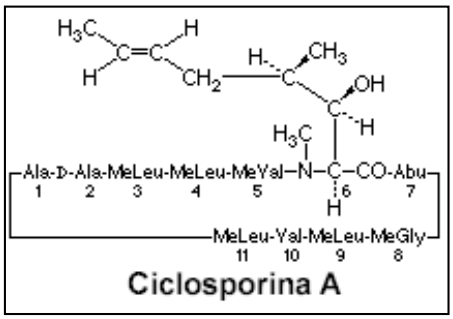
Tratamento da Asma

Antiinflamatórios Alternativos - Imunomoduladores

É por demais conhecido que a inflamação brônquica é o componente principal da asma, ocorrendo com a participação de inúmeras citocinas e quimocinas, elaboradas tanto pelas células residentes como por células inflamatórias das vias aéreas, tomando parte na iniciação, modulação e perpetuação do processo inflamatório (1).

A utilização de antiinflamatórios alternativos para o tratamento da asma deve ser reservada aos pacientes com asma esteróide-resistente ou para aqueles com asma esteróide-dependente que utilizam altas doses da droga, e mesmo assim apresentam freqüentes exacerbações da doença. Sucintamente abordaremos os medicamentos mais pesquisados:

Ciclosporina



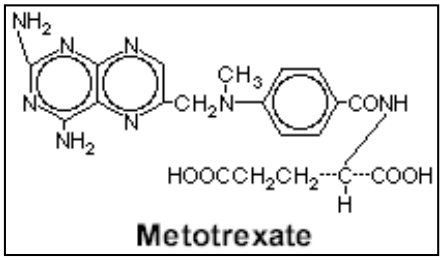
A ciclosporina A (CsA) é um potente agente imunossupressor utilizado para prevenir a rejeição em transplantes de órgãos, sendo efetiva em doses relativamente baixas em várias doenças “auto-imunes” como artrite reumatóide, psoríase e doença de Crohn. É um metabólito polipeptídico cíclico extraído de um fungo do solo, o *Tolypocladium inflatum,* originalmente isolado na Noruega, agindo principalmente na inibição da ativação de linfócitos T, com a supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias (2).

A CsA interage com uma proteína do citoplasma, a ciclofilina (CpN - receptor intracelular da CsA), formando um complexo que inibe a fosfatase Ca^{2+}-calmodulina-dependente (Calcineurin). A defosforilação do NF-AT é mediada pela calcineurina e é essencial para a translocação deste fator de transcrição para o núcleo da célula. Desde que a CsA bloqueia a atividade fosfatase da calcineurina, a translocação do NF-AT não ocorre, impedindo desta forma a transcrição de citocinas e vários outros genes. A CsA também inibe a atividade do NF-KB, não atuando entretanto, na AP-1. Esta interação determina a inibição da expressão gênica de diversas citocinas, como a IL-2, IL-4, IL-13 e em especial a IL-5. A IL-2 era anteriormente conhecida como TCGF (*T* C *ell Growth Factor*) e tem como principal ação a de assegurar a expansão clonal dos linfócitos T ativados (3,4).

A CsA apresenta outras ações em várias células: determina a redução da liberação de histamina pelos basófilos, reduz a síntese de IL-1, do fator de necrose tumoral (TNF), do superóxido, do peróxido de hidrogênio pelos macrófagos, assim como reduz a quimiotaxia de neutrófilos e as concentrações do receptor solúvel IL-2 (5,6). Em modelos animais a CsA inibe a resposta tardia da asma, a afluência de eosinófilos e a subseqüente hiper-responsividade após provocação antigênica *in vivo*. A ciclosporina não é mielotóxica.

A dose habitualmente utilizada é de 5 mg/kg/dia. Sua utilização é restrita, entretanto, devido aos efeitos colaterais como a propensão à infecções, hipertensão arterial, hipertricose, hiperplasia gengival, sendo tóxica ao fígado, rins e sistema nervoso. Uma forma inalável talvez possa reduzir tais efeitos. A terapia com a CsA deve ser efetuada por no mínimo três meses, após os quais poderá ser mantida se for eficaz.

Metotrexate



O metotrexate (MTX) é um antimetabólito, análogo ao ácido fólico. Foi utilizado pela primeira vez em 1940 no tratamento da leucemia. Inibe a timidilato sintase, a diidrofolato redutase e outras enzimas, afetando a síntese de ADN e ARN. O MTX tem pequena toxicidade e apresenta ação antiinflamatória. O exato mecanismo da ação antiinflamatória não é conhecido, acreditando-se que reduza a quimiotaxia de neutrófilos *in vitro* (7), mediada via inibição dos leucotrienos B_4 e C_{5a}. Inibe a expressão da Ia (um marcador da ativação do macrófago) e a produção da IL-1 pelos monócitos, a liberação das IL-6 e IL-8 e da histamina, além da quimiotaxia do eosinófilo induzida pelo fator de ativação plaquetária (PAF) (8-10). A inibição do metabolismo das purinas pelo MTX diminui a proliferação de linfócitos e a formação de anticorpos (8).

O tratamento preconizado é de 15 mg por via oral, a cada sete dias. Embora as respostas ao MTX tenham sido relatadas após três meses em pacientes com doenças imunes, como a artrite reumatóide, o tratamento por 12 semanas pode ser insuficiente para demonstrar adequada resposta terapêutica em pacientes com asma. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, anorexia, estomatite, diarréia, cefaléia, dor abdominal, a hepatotoxicidade e as discrasias sangüíneas, o que obriga um cuidadoso monitoramento mensal das transaminases e do hemograma. O MTX causa uma variedade de manifestações pulmonares como reações de hipersensibilidade, pneumonite crônica e fibrose, BOOP, broncoespasmo e edema pulmonar não-cardiogênico (11).

Imunoglobulina Humana

A terapia mensal com altas doses de imunoglobulina venosa (IVIG) (1-2 g/kg) por 2 dias a cada 4 semanas, tem se mostrado potencialmente importante na asma severa, reduzindo a demanda de corticóides e seus efeitos colaterais, com melhora nos parâmetros da função respiratória principalmente em adolescentes e crianças (12).

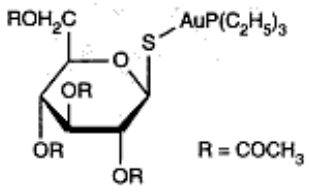
O mecanismo de ação da IVIG ocorre por bloqueio na produção de citocinas IL-2 e IL-4 de células T ativadas, que contribuem para a resposta inflamatória; *downregulation* da resposta IgE alérgeno específica; além de um efeito imunomodulador, melhorando as defesas do organismo (13-16). A ação da IVIG no bloqueio da IL-2 ocorre pós-transcrição, inibindo a síntese protéica sem afetar a expressão do gene da IL-2. Em publicação recente Spahn *et al.* puderam confirmar que a terapia com IVIG pode restaurar a afinidade de ligação dos GRs (17). Outros estudos demonstram que a administração de IVIG reduz os níveis de anticorpos IgE circulantes (18-20). Embora a IVIG não contenha IgG específica que possa neutralizar os alérgenos (21), ela contém anticorpos que se ligam a outros anticorpos (anti-idiótipos). Quando de utilização de altas doses de IVIG, a quantidade de anticorpos antiidiótipos aumenta, ligam-se a IgE, removendo-a da circulação. Outro possível mecanismo está relacionado a *downregulation* do receptor Fc-γIIB na sinalização de linfócitos B (22).

Os efeitos colaterais da IVIG ocorrem em menos de 5% dos pacientes, sendo os mais descritos a cefaléia, tremores, náuseas, fadiga, mialgia, artralgias, dor lombar, urticária, reações anafiláticas, meningite asséptica e a elevação da pressão arterial em paciente com risco de hipertensão. A sua utilização deve ser evitada em pacientes deficientes em IgA devido a potencial reação anafilática.

Ouro

O ouro é considerado um agente imunomodulador, com freqüente utilização em passado recente, no tratamento de doenças inflamatórias e auto-imunes, principalmente na artrite reumatóide. Sua forma de ação não é completamente conhecida, acreditando-se que atue reduzindo a ação fagocitária de neutrófilos e macrófagos e a responsividade linfocitária à

estimulação antigênica (5). O ouro inativa o complemento 1 (C1), diminui a produção de prostaglandinas *in vitro* e a liberação de histamina mediada pela IgE em basófilos e mastócitos do pulmão (5, 23-27). O ouro inibe o efeito estimulador da IL-5 sobre os eosinófilos, reduzindo sua longevidade, favorecendo a apoptose (27).



As doses preconizadas variam de acordo com o produto utilizado. Quando do uso de ouro parenteral (aurotiomalato de sódio ou aurotioglucose de sódio) inicia-se com 10 mg com intervalos semanais, até alcançar 100 mg ao redor da trigésima semana. No caso de utilizar-se a via oral, recomenda-se a auranofina na dose de 3mg duas vezes ao dia por período de pelo menos seis meses. Os efeitos adversos mais relatados são os digestivos como náuseas e diarréia, *rash* cutâneo, prurido, citopenias e proteinúria, com ou sem síndrome nefrótica.

Macrolídeos

Independente de sua potente atividade antimicrobiana, os antibióticos macrolídeos apresentam propriedades antiinflamatórias. Seus efeitos mais relevantes incluem (28-30): 1) Inibição da síntese e/ou secreção de citocinas pró-inflamatórias; 2) Efeitos nos neutrófilos através da inibição da migração (quimiotaxia) para os sítios de inflamação, inibição da apoptose, fagocitose e adesão; 3) Redução da inflamação eosinofílica; 4) Aumento do transporte mucociliar; 5) Redução da secreção das células caliciformes; 6) Redução da broncoconstrição através da diminuição da liberação da endotelina-1 e inibição de respostas colinérgicas do músculo liso das vias aéreas.

Miyatake *et al* (31) utilizando baixas doses de eritromicina, avaliaram 23 pacientes com asma que não recebiam medicação corticóide e constataram redução na hiper-responsividade brônquica após teste com histamina, depois de dez semanas de tratamento. Resultados similares foram observados com a claritromicina e roxitromicina. Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, Amayasu *et al* (32) avaliaram a broncoconstrição determinada pela metacolina em 17 adultos com asma, que receberam 200 mg de claritromicina ou placebo, duas vezes ao dia, por oito semanas. Relataram redução significativa nos sintomas, na contagem de eosinófilos no sangue e escarro, na proteína eosinofílica catiônica do escarro, assim como a supressão da hiper-responsividade brônquica. Shimizu *et al* (33) documentram significante diminuição da hiper-responsividade brônquica à histamina em doze crianças hospitalizadas por asma, após quatro semanas ($p < 0,05$) e oito semanas ($p < 0,01$) de tratamento com roxitromicina, na dose de 150 mg/dia.

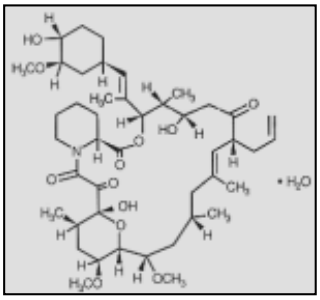
A troleandomicina (TAO) um antibiótico do grupo dos macrolídios foi introduzido no tratamento da asma em 1977. Sua ação foi relatada pela primeira vez em 1974 (34) em pacientes esteróides-dependentes. Acredita-se que a sua ação ocorra também em sinergismo com o corticóide administrado por via oral, alterando a biodisponibilidade através do retardo de seu metabolismo no fígado e de sua excreção. Bloqueia, especificamente, o metabolismo da metilprednisolona, sem alterar, entretanto, o metabolismo de qualquer outro esteróide exógeno ou endógeno. As doses utilizadas variam de 250 mg uma ou duas vezes ao dia. Seus efeitos colaterais estão relacionados diretamente a potencialização do efeito do corticóide como a intolerância a glicose, ganho de peso, retenção hídrica e manifetações cushingóides.

Outras drogas menos utilizadas são o anticorpo monoclonal anti-CD4, a heparina, a azatioprina (inibe a síntese de ácido nucléico em linfócitos ativados), a colchicina, antimaláricos como a hidroxicloroquina e a furosemida.

O anticorpo monoclonal contra o epítopo CD4 dos linfócitos T tem sido testado no tratamento da asma, esclerose múltipla e da artrite reumatóide. Estudos recentes duplo-cego placebo-controlado, avaliaram o efeito do SB210396 na dose de 3mg/kg, após uma única injeção em *bolus.* Foram avaliados 16 pacientes com AED, obtendo-se aumento sustentado no PFE matinal por mais de 21 dias (35). Os efeitos colaterais relatados foram *rash* cutâneo e eczemas.

Novas drogas encontram-se em fase de investigação na asma:

— O tacrolimus (FK506), isolado do actinomiceto do solo *Streptomyces tsukubaensis*, funcionalmente relacionado a ciclosporina A, com potente ação imunodepressora.



É um macrolídio, uma classe de compostos com estruturas baseadas em um anel lactona de muitos membros, que está fixado a um ou mais açúcares desóxi. O tacrolimus liga-se à proteína citoplasmática chamada FK *binding protein* (FKBP) a qual tem atividade PPIase (*peptidyl-prolyl cis-trans isomerase*). O complexo tacrolimus-FKBP também liga-se à calcineurina, inibindo sua atividade fosfatase serina/treonina e deste modo a translocação NF-AT. Como a CsA, inibe a produção de citocinas como a IL-5 bem como a liberação de mediadores via IgE por mastócitos e basófilos (3).

— O tosilate suplatast (IPD-1151T) , composto desenvolvido no Japão que previne seletivamente a liberação de IL-4 e IL-5 pelas células TH2. reduz a eosinofilia brônquica em modelo animal de hiper-responsividade brônquica (36,37).

— O sirolimus que bloqueia a proliferação de células T, é um macrolídio derivado do *Streptomyces hygroscopicus* que inibe a sinalização IL-2 pela inibição da fosforilação/ativação da quinase p70 S6 (p70 S6k), e pela inibição da atividade enzimática da quinase ciclina-dependente – complexo E cdk2-ciclin (38).

— O brequinar sódico e o micofenolato mofetil, inibidores de síntese de pirimidinas e purinas respectivamente, com ações particularmente importantes inibindo a proliferação de linfócitos T (39).

— A rapamicina, macrolídio derivado do *Streptomyces hygroscopicus*, interfere com as ciclinas, bloqueia sinais mitógenos-ativados e interfere no ciclo celular. Inibe a progressão de G 1 para a fase S do ciclo celular durante a proliferação de células T. Inibe a fosforiliação/ativação da quinase p70 S6 e por inativação da atividade enzimática da quinase cdk2-ciclina E complex ciclina-dependente (40).

— O leflunomide que inibe a síntese da pirimidina e os naftopiranos.

Informações Médicas
Home

Início << Tratamento da Asma: Índice
Anterior << Asma Esteróide - Resistente

Próximo >> Cromonas

Bibliografia:

01.C hung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54:825.

02.Bel E, Barnes N. Other pharmacotherapy. *Eur Respir Rev* 2000; 10:82.

03.Corrigan CJ. – Immunomodulators. *In* : Peter J Barnes, Ian W Rodger, Neil C Thomson. *Asthma. Basic Mechanisms and Clinical Management.* 3rd . London: Academic Press; 1998:783-793.

04. 01. Barnes PJ, Adock IM. Steroid-resistent asthma. *Q J Med* 1995; 88:455.

05.Ledford DK. Treatment of steroid-resistant asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1996; 16:777.

06.Alexander AG, Barnes NC, Kay AB, et al. Clinical response to cyclosporin in chronic severe asthma is associated with reduction in serum soluble interleukin-2 receptor concentrations. *Eur Respir J* 1995; 8:574.

07.Suarez CR, Pickett WC, Bell DH et al. Effect of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B4 and complement C5a. *J Rheumatol* 1987; 14:9.

08.Cronstein BN. Molecular mechanism of methotrexate action in inflammation. *Inflammation* 1992; 16:411.

09.Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and citotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:395.

10.Tsai JJ, Wang TJ, Wang SR. The inhibitory effect of methotrexate on PAF-induced neutrophil and eosinophil locomotion in asthmatics patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1994; 12:65.

11.Jones G, Mierins E, Karsh J. Methotrexate-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:179.

12. Landwer LP, Jeppson, JD, Katlan NG, Esterl B, McCormick D, Hamilos DL, Gelfand, EW. Benefits of high-dose IV immunoglobulin in patients with severe steroid-dependent asthma. *Chest* 1998; 114:1349.

13. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:976.

14.Andersson JP, Andersson WG. Human intravenous immunoglobulin modulates monokine production *in vitro* . *Immunology* 1990; 71:372.

15.Modiano JF, Amran D, Lack G et al. Post transcriptional regulation of T cell IL-2 production by human pooled immunoglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83:75.

16.Amran D, Renz H, Lack G, Bradley K, Gelfand EW. Supression of cytokine dependent human T-cell proliferation by intravenous immunoglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 173:180.

17.Spahn JD, Leung DYM, Chan MTS, Szefler SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatics treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:421.

18.Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:976.

19.Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with mederately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994; 49:413.

20.Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:153.

21.Flaim T, Giclas PC, Leung DYM, Gelfand EW. Absence of blocking antibody in intravenous immuno g lobulin. *J Allergy Immunol* 1993; 91:170A.

22.Sidman CL, Unanue ER. Control of B-lymphocyte function: inactivation of mitogenesis by interactions with surface immunoglobulin and Fc-receptor molecules. *J Exp Med* 1976; 144:882.

23.Walz DT, De Martino MJ, Griswold DE et al. Biologic actions and pharmacodynamic studies of auranofin. *Am J Med* 1983; 75:90.

24.Marone G, Columbo M, Galeone D et al. Modulation of the release of histamine and aracdonic acid metabolites from human basophils and mast cells by auranofin. *Agents Actions* 1986; 18:100.

25.Parente J, Wong K, David P et al. Effects of gold compounds on leukotriene B4, leukotriene C4 and prostaglandin E2 production by polymorphonuclear leukocites. *J Rheumatol* 1986; 3:47.

26.Bernstein DI, Berstein IL, Bodenheimer SS et al. An open study of auranofin in the treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:6.

27.Suzuki S, Okubo M, Kaise S et al. Gold sodium thiomalate selectively inhibits interleukin-5-mediated eosinophil survival. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:251.

28.Culic O, Erakovic V, Parnham MJ. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:209.

29.Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:464.

30.Rubin BK, Tamaoki J. Macrolide antibiotics as biological response modifiers. *Curr Opin Investig Drugs* 2000; 1:169.

31.Miyatake H, Taki F, Taniguchi H et al. Erytromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 1991; 99:670.

32.Amayasu H, Yoshida S, Ebana S et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:594.

33.Shimizu T, Kato M, Mochizuki H et al. Roxithromycin reduces the degree of bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *Chest* 1994; 106:458.

34.Spector SL, Katz FH, Farr RS. Troleandomycin: effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54:367.

35. Kon OM, Compton CH, Kay AB, Barnes NC. A double-blind, placebo-controlled trial of an antiCD4 monoclonal antibody, SB210396, in chronic severe asthma. *Lancet* 1998; 352:1109.

36 .Asano K, Mizutani T, Shimane T, Hisano M, Hisamitsu T, Suzaki H. The inhibitory effect of anti-allergic agent suplatast tosilate (IPD-1151T) on methacoline and allergen-induced bronchoconstriction in sensitized mice. *Mediators Inflamm* 2000; 9:77.

37.Zhao GD, Yokoyama A, Kohno N, Sakai K, Hamada H, Hiwada K. Effect of suplatast tosilate (IPD-1151T) on a mouse model of asthma: inhibition of eosinophilic inflammation and bronchial hyperresponsiveness. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121:116.

38.Dumont FJ, Su Q. Mechanism of action of the immunosuppressant ripamycin. *Life Sci* 1995; 58:373.

39.Corrigan CJ. – Alternative Anti-inflammatory Therapies. *In* :FitzGerald JM, Ernst P, Boulet LP, O'Byrne PM. *Evidenced-Based Asthma Management* . Hamilton: B.C. Decker Inc.; 2001:207-217.

40.Dumont FJ, Su Q. Mechanism of action of the immunosuppressant rapamycin. *Life Sci* 1995; 58:373.

Última Atualização: - 09/01/2017

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

Início << Tratamento da Asma: Índice
Anterior << Asma Esteróide - Resistente

Próximo >> Cromonas