



# Asma Brônquica

## Tratamento da Asma

### Asma Esteróide - Resistente

Embora mais de 90% dos pacientes respondam ao uso regular de corticóides inalados, uma pequena proporção constituída por doentes com asma crônica necessita de suplementação oral diária ou em dias alternados, sendo rotulados como Asmáticos Esteróide-Dependentes (AED). Antes de qualificá-los como AED, deve-se avaliar a adesão do paciente ao tratamento e descartar anormalidades farmacocinéticas, tais como a rápida eliminação da droga, a possibilidade de a dose livrada não alcançar o sítio de ação ou a incompleta absorção do corticóide por via oral.

Existem pacientes que não conseguem controlar sua asma nem mesmo com altas doses de prednisona oral, sendo rotulados como Asmáticos Esteróide-Resistentes (AER). Antes de serem qualificados como AER, deve-se afastar as causas de “asma secundária”: a aspirina, a vasculite, a aspergilose alérgica broncopulmonar e a decorrente de obstrução brônquica irreversível. Muitas vezes uma obstrução de vias aéreas superiores, secundária à disfunção de cordas vocais, pode mimetizar a asma. Esta patologia pode ser descartada através da execução da curva fluxo-volume, ou por endoscopia, quando se visualiza a adução paradoxal das cordas vocais na inspiração.

A verdadeira AER é rara, ocorrendo em apenas 1:1.000 ou 1:10.000 pacientes com asma(1,2). Estes são definidos pela incapacidade que apresentam de melhorar seu VEF<sub>1</sub> matinal, pré-broncodilatador (< 70-80% do teórico), em pelo menos 15% do basal prévio, após um ciclo de 7 a 14 dias de uso contínuo de 30-40 mg/dia em tomada única matinal de prednisona oral ou outra droga em dose equivalente. Este teste deve ser precedido por um período de duas semanas de utilização de placebo (3). Estes pacientes, entretanto, quando testados com broncodilatadores de ação rápida, apresentam melhora no VEF<sub>1</sub> superior a 15%, o que os distingue da obstrução fixa da doença obstrutiva crônica ou do remodelamento das vias aéreas da asma severa. A biópsia brônquica por fibroscopia em pacientes com AER evidencia um infiltrado inflamatório eosinofílico semelhante ao encontrado em asmáticos sensíveis ao corticóide (4). Ressaltamos que asmáticos de difícil controle não são necessariamente esteróide-resistentes.

A resistência ao corticóide é encontrada em outras doenças inflamatórias e em doenças de causa imunológica como nas doenças intestinais inflamatórias, no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatóide. Torna-se importante a distinção entre a resistência ao corticóide das doenças inflamatórias e a rara síndrome endócrina conhecida como resistência familiar ao corticóide (RFC). A RFC caracteriza-se por altos níveis circulantes de cortisol e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), com ausência de sinais e sintomas da síndrome de Cushing e sinais e sintomas de excesso de androgênio (hirsutismo e alterações menstruais nas mulheres). A RFC ocorre por provável anormalidade estrutural do receptor de glicocorticóide (GR) (5), tendo sido descritas várias alterações na função dos GRs nos leucócitos do sangue periférico e também em fibroblastos destes pacientes. Estas alterações incluem a redução na afinidade do GR pelo cortisol, a redução no número dos GRs, a termolabilidade do GR, e anormalidades na ligação do complexo GR com o DNA. As bases moleculares da doença em quatro pacientes com redução nos GRs parece ser um ponto de mutação no domínio de ligação ao esteróide do GR.

A resistência aos efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores do corticóide difere da RFC por não estar associada a elevadas concentrações de cortisol ou ACTH, não ocorrendo hipertensão arterial, hipopotassemia ou elevação de

androgênios.

Quanto aos mecanismos da resistência, podem estar relacionados à baixa afinidade ou redução nos sítios de ligação dos GRs por célula, além de outras anormalidades na resposta imunocelular relacionada aos linfócitos T (com persistente ativação não responsiva ao corticóide), eosinófilos e monócitos.

Existem dois tipos de asma esteróide resistente: a forma adquirida ou Tipo I e a forma primária ou Tipo II (6,7). A maioria dos pacientes com AER se inclui na do Tipo I. Estes pacientes desenvolvem os efeitos colaterais inerentes ao uso crônico e em altas doses da droga, como a osteoporose, a supressão das adrenais e a síndrome de Cushing iatrogênica. Isto ocorre pois nos pacientes com AER tipo I a resistência aos corticóides acontece somente nas células imuno-inflamatórias (p.ex. células T). O resto dos tecidos orgânicos permanece sensível aos efeitos deletérios da terapêutica sistêmica da droga.

Os corticóides atuam reprimindo os genes inflamatórios, por inibição direta dos fatores de transcrição AP-1 (*activator protein-1*) e NF-kB (*fator nuclear-kB*), que aumentam a expressão de genes inflamatórios (citocinas, adesão de moléculas, quimiotáticos, enzimas e receptores). O mecanismo molecular da AER foi recentemente descrito pela demonstração de uma reduzida interação (afinidade) entre o corticóide e os ligantes dos GRs das células mononucleares, em especial os linfócitos T, ou as seqüências DNA específicas dos genes corticóide-responsivos, conhecidos também como elementos de resposta dos corticóides (GREs) (8,9). Estas deficiências de afinidade podem ser devidas ao aumento da expressão da isoforma GR- $\beta$  que interfere com a ligação da isoforma ativa GR- $\alpha$  aos GREs, no núcleo celular. Os GR- $\beta$  estão localizados no núcleo das células, independente do tratamento com corticóides. Ao contrário do GR- $\alpha$ , o GR- $\beta$  é incapaz de ligar-se aos corticóides e incapaz de ativar genes corticóide-sensíveis. O GR- $\beta$  apresenta um domínio DBD intacto e é capaz de se ligar ao DNA ao nível dos GREs. O GR- $\beta$  pode inibir a atividade GR- $\alpha$  através da ligação com o GR- $\alpha$  como um heterodímero ao nível dos GREs no promotor dos genes GR-regulados. Acredita-se que esta insensibilidade aos corticóides em pacientes com AER possa ser mediada pelos níveis persistentemente elevados de citocinas IL-2 e IL-4 encontradas nas vias aéreas destes pacientes. Estas alterações de ligação dos GRs podem ser revertidas quando estas células são incubadas em meio de cultura sem citocinas (7,10). Ainda é desconhecido o exato mecanismo pelo qual as citocinas, como a combinação da IL-2 e IL-4, reduzem a responsividade dos corticóides em paciente com AER tipo I.

Na AER do tipo II a resistência aos corticóides é generalizada, afetando todos os tecidos, estando associada a uma mutação no gene do GR ou nos genes que modulam a sua função. Ocorre um defeito irreversível do GR envolvendo todos os tipos de célula.

Na AER do Tipo II, os pacientes não apresentam deficiência na afinidade com os GRs, porém o número destes é extremamente baixo, o que parece ser uma alteração irreversível. Estes pacientes são refratários aos efeitos colaterais dos corticóides, sugerindo que o baixo número de GRs ocorra também em outros tecidos.

Outras possíveis causas para a AER incluem (11,12): ativação de citocina próinflamatória do p38 *mitogen-activated protein kinase* que interfere com a translocação nuclear do receptor de corticóide; a formação de auto-anticorpos contra a lipocortin-1 (algumas das ações antiinflamatórias dos corticóides podem ser devidas à indução da lipocortin); falha na acetilação do resíduo lisina da histona-4 da cromatina, com redução na ativação de genes antiinflamatórios e aumento na expressão do receptor de corticóide GR- $\beta$  que funciona como inibidor dominante negativo, competindo com o GR- $\alpha$ ; citocinas TH2 têm participação em parte na refratariedade dos corticóides na asma, quando os linfócitos CD4<sup>+</sup> tornam-se incapazes de produzir a citocina antiinflamatória IL-10, em resposta a dexametasona, o que não ocorre em pacientes sensíveis aos corticóides (13); participação genética na redução da sensibilidade dos corticóides pôde ser avaliada por Weiss *et al* (14) que examinaram 31 polimorfismos de base única (SNP) em 14 genes candidatos em pacientes com asma e identificaram um gene, o CRHR-1 (*corticotrophin-releasing hormone receptor-1*) que continha polimorfismo associado à menos responsividade em três diferentes populações; *downregulation* do receptor de corticóide; altas doses de  $\beta_2$ -agonistas, que teoricamente podem reduzir a responsividade do corticóide na asma, e afetar pacientes suscetíveis;

infecções virais, pois os vírus podem ativar fatores de transcrição, resultando em resistência ao corticóide.

### **Diagnóstico da Asma Esteróide-Resistente**

Cerca de 5 - 10% dos pacientes com asma enquadram-se no grupo de asma grave. Destes, cerca de 75% são sensíveis ao corticóide, enquanto que 25% são resistentes. Geralmente são pacientes com evolução clínica desfavorável, em que ocorrem sérios efeitos adversos da droga, em decorrência das altas doses impostas, sem que haja resposta terapêutica adequada. O manejo destes pacientes impõe uma abordagem detalhada, objetivando afastar outras patologias e possíveis causas de falência terapêutica. Citamos:

- 1** Anamnese detalhada, exame físico e provas de função pulmonar para confirmar o diagnóstico de asma. Considerar outras patologias como: disfunção das cordas vocais, traqueomalácia, refluxo gastroesofágico e sinusite crônica.
- 2** Identificar alérgenos que possam desencadear ou perenizar a doença, instituindo-se o controle ambiental apropriado. Pacientes com asma crônica, alérgicos aos pelos de animais e que mantêm a co-habitação, requerem doses mais elevadas de corticóide para controlar a doença.
- 3** Verificar se o paciente utiliza de forma correta os dispositivos de inalação para os corticóides e para os broncodilatadores: i) sincronia ao utilizar o *spray*; ii) uso correto do espaçador; e iii) nos dispositivos que utilizam pó, checar se o paciente é capaz de gerar um fluxo inspiratório suficiente para dispersar a droga no fluxo de ar. Dar preferência aos sistemas de liberação de medicamento que demandam fluxos inspiratórios baixos, como 20 l/min.
- 4** Descartar fatores psicossociais. Uma grande proporção de pacientes com história de resistência aos corticóides apresenta na realidade uma baixa aderência ao tratamento prescrito. Doenças como a asma demandam do paciente um esforço considerável para ser efetivamente controlada. A educação do paciente acerca de sua doença é essencial, tendo como objetivos conseguir que cooperem com o tratamento e reduzam a ansiedade diante da doença. Um plano de auto-tratamento deve ser elaborado e fornecido sempre por escrito. Levar em consideração fatores cognitivos como: motivação, estigma social, desatenção, distúrbios da memória, déficits associados ao envelhecimento, etc.
- 5** Avaliar a presença de infecções brônquicas concomitantes, principalmente em pacientes que inalaram ou ingeriram altas doses de corticóides. Estes pacientes podem apresentar uma resposta imune local deficiente, predispondo a colonização de espécies oportunistas como o *Mycoplasma* e a *Chlamydia*, que podem desencadear inflamação. Estes pacientes podem responder ao tratamento prolongado com claritromicina.
- 6** Maximizar a terapêutica através de associações de drogas que facilitem a aderência e proporcionem efeito sinérgico. A combinação de corticóides com broncodilatadores de longa duração de ação é uma nova opção. Eickelberg *et al.* (15) demonstraram que o salmeterol aumenta a translocação nuclear dos GRs.
- 7** Avaliar os efeitos farmacocinéticos sistêmicos dos corticóides, objetivando avaliar se ocorre absorção incompleta do corticóide, a conversão para a forma ativa da droga ou uma eliminação mais rápida. Pacientes com má absorção de prednisona respondem melhor com a utilização da forma líquida sob a forma de solução oral. Em pacientes com uma eliminação rápida, deve-se considerar uma segunda dose no meio da tarde.
- 8** Avaliar a presença de inflamação brônquica persistente, através de marcadores (p.ex. NO

exalado). Se necessário efetuar broncofibroscopia com biópsias. A falência em responder aos corticóides, com persistência dos critérios de inflamação, apesar das altas doses utilizadas por inalação, ou através de teste com prednisona oral por duas semanas, são fortes indícios para a presença de resistência aos corticóides.

**9** Considerar a utilização de antiinflamatórios alternativos, embora os resultados não sejam gratificantes.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)

[Anterior << Doses e Efeitos Colaterais](#)

[Próximo >> Antiinflamatórios Alternativos - Imunoduladores](#)

**Bibliografia:**

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

02. Woolcock AJ. Steroid resistant asthma: what is the clinical definition? *Eur Respir J* 1993; 6:743.

03. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:1209.

04. Leung DYM, Martin RJ, Szefer SJ et al. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon  $\gamma$  gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 181:33.

05. Lamberts SWJ, Kioper JW, de Jong FH. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43:385.

06. Leung DYM, Spahn JD, Szefer SJ. Immunologic bases and management of steroid-resistant asthma. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20:9.

07. Leung DYM, Hamid Q, Vottero A et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor  $\beta$ . *J Exp Med* 1997; 186:1567.

08. Adock IM, Brown CR, Shirasaki H, Barnes PJ. Effects of dexamethasone on cytokine and phorbol ester stimulated c-Fos and c-Jun binding and gene expression in human lung. *Eur Respir J* 1994; 7:2117.

09. Adock IM, Lane SJ, Brown CA, Lee TH, Barnes PJ. Abnormal glucocorticoid receptor/AP-1 interaction in steroid resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 182:1951.

10. Sher ER, Leung DYM, Surs W, Kam JC, Zieg G, Kamada AK, Szefer SJ. Steroid resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994; 96:33.

11. Adcock IM, Lane SJ. Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *J Endocrinol* 2003; 178: 347

12. Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 17 111.

13. Hawrylowicz C, Richards D, Loke TK, Corrigan C, Lee T. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 369.

14. Weiss ST, Lake SL, Silverman ES, et al. Asthma steroid pharmacogenetics: a study strategy to identify replicated treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 364.

15. Eickelberg O, Roth M, Lorx R, Bruce V, Rudiger J, Johnson M, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274:1005.

**Informações Médicas**

**Home**

**[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)**  
**[Anterior << Doses e Efeitos Colaterais](#)**

Design by Walter Serralheiro

**[Próximo >> Antiinflamatóris Alternativos - Imunoduladores](#)**