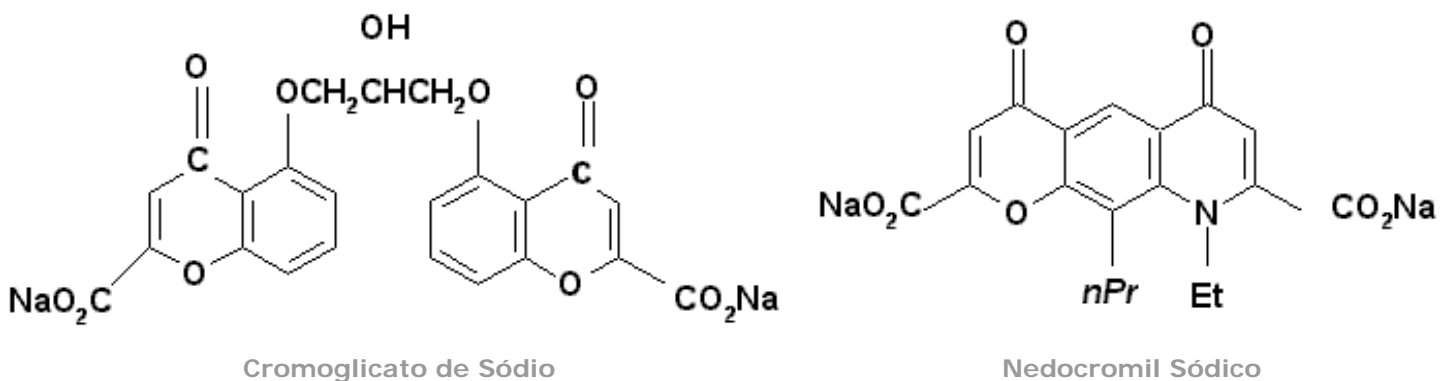


Asma Brônquica

Tratamento da Asma

Cromonas

Outro grupo de substâncias antiinflamatórias é o das cromonas, reunindo o cromoglicato de sódio e o nedocromil sódico (**Figura 1**).



Na década de 1950 iniciou-se o projeto que resultou no primeiro medicamento utilizado na asma com propriedades antiinflamatórias. Inicialmente este protocolo buscava novos compostos químicos com ação broncodilatadora. No decurso das pesquisas puderam detectar que além de uma reduzida ação broncodilatadora estes compostos inibiam a liberação de substâncias broncoconstritoras nos modelos animais utilizados naquela pesquisa. As duas substâncias eram a histamina e a SRS-A, antiga denominação dos atuais leucotrienos.

A primeira substância com características antiinflamatórias investigada foi o cromoglicato de sódio, que surgiu a partir de estudos da *khelline*, uma substância natural previamente conhecida, obtida de uma planta selvagem chamada *Amni visnaga* (*Umbelliferae*), encontrada na região mediterrânea, com ação diurética e propriedade antiespasmódica muscular, utilizada como droga coronariodilatadora.

Em 1965 foi descrita pela primeira vez sua propriedade protetora contra a obstrução brônquica antígeno-induzida. Em 1967 (1) surgiu o relato de sua ação inibidora específica das reações antígeno-anticorpo "reagínicas" do tipo imediato (1). Nesta ocasião foi lançado no mercado com a indicação principal direcionada para o tratamento de jovens com evidências de asma de causa alérgica.

Em 1967, Roger Altounyan (2), um pesquisador que também sofria de asma, foi o primeiro a descrever o efeito inibidor do cromoglicato na asma induzida experimentalmente no homem. O cromoglicato de sódio foi a primeira medicação a ser introduzida exclusivamente para prevenção dos sintomas da asma, tendo ocorrido a extensão para o tratamento da rinite em 1971. Em 1986 ocorreu o lançamento de outra droga do grupo das cromonas, o nedocromil sódico, com maior potência que o cromoglicato.

A ação das cromonas pode ser descrita como antiinflamatória e antialérgica, ocorrendo por intervenção seletiva, inibindo a degranulação do mastócito em resposta a vários estímulos. Atuam principalmente nas superfícies onde são aplicadas, quase não são absorvidas e o pouco que é absorvido não é metabolizado, sendo rapidamente eliminado pelos rins e fígado.

Como consequência da não-degranulação dos mastócitos ocorre inibição da liberação dos mediadores inflamatórios e citocinas, bem como inibição da produção de leucotrienos, reduzindo também a ativação e a migração de eosinófilos através da inibição do PAF e LTB₄ (3,4). As cromonas apresentam, ainda, ações sobre outras células como monócitos, plaquetas, macrófagos, células epiteliais e linfócitos T e B (5-8) e inibem a ativação nervosa sensorial.

Os mecanismos moleculares de ação não estão totalmente elucidados. Acredita-se que as cromonas reduzam o influxo e acúmulo intracelular de cálcio, necessário para a contração dos microfilamentos e extrusão dos grânulos dos mastócitos (9). Existem evidências de que as cromonas atuem em certos tipos de canais de cloro que são expressos nos mastócitos e nervos sensoriais. Ambas as drogas inibem a atividade dos canais de cloro, que podem desempenhar papel funcional na liberação de mediadores pelos mastócitos, já que se sabe que o influxo de íons cloro pode proporcionar hiperpolarização da membrana necessária para apoiar o influxo de cálcio nas células.

As doses preconizadas para o cromoglicato são de duas a quatro inalações de 5 mg quatro vezes ao dia e para o nedocromil duas inalações de 2 mg quatro vezes ao dia, sempre em uso regular. Quando comparados ao corticóide, as cromonas são menos potentes no controle da asma. O cromoglicato sódico é efetivo na asma, principalmente na criança atópica. Ambos estão indicados na asma considerada leve e podem ser utilizados como primeira opção antiinflamatória, sendo o nedocromil adequado na asma com variante de tosse, induzida pela estimulação sensorial aferente de fibras C, implicadas no reflexo da tosse (10). O nedocromil, na dose de 4 mg quatro vezes ao dia, tem aproximadamente a mesma eficácia que 100 mcg de beclometasona na mesma frequência de quatro tomadas (11). Vários estudos têm demonstrado que tanto o nedocromil sódico como o cromoglicato apresentam igual proteção contra a asma induzida pelo exercício (12,13). Por outro lado, a proteção conferida pelo nedocromil contra a broncoconstrição induzida pelo metabisulfito sódico (14), ar frio (15) e AMP (16,17) foi mais pronunciada do que a do cromoglicato. Schwarts *et al.* (18) demonstraram que a eficácia clínica do nedocromil e do cromoglicato sódico era comparável e que ambas as drogas eram significativamente mais efetivas do que o placebo para o tratamento da asma leve a moderada. Não existe indicação para o uso das cromonas em pacientes com asma crônica severa.

Ainda sobre o modo de ação *in vitro*, ambas as drogas inibem o TNF- α em mastócitos peritoneais de ratos (19). O nedocromil inibe a liberação de mediadores eicosanóides (20) e de ECP (21) de eosinófilos ativados, diminui a resposta celular quimiotática ao PAF e ao leucotrieno B₄ (22) e inibem a expressão da ICAM-1 induzida pela histamina (23). O nedocromil sódico inibe a produção de IL-6 a partir de macrófagos humanos após provocação com antígeno específico ou com anti-IgE (24). Estudos *in vivo* de Hoshino e Nakamura (25) através de biópsia brônquica demonstraram redução na mucosa do número de eosinófilos EG2+, mastócitos AA1+, CD4+, CD8+, CD3+ CD68+, linfócitos T e da expressão de ICAM-1, VCAM-1 e ELAM-1 após 12 semanas de tratamento com cromoglicato de sódio. O nedocromil pode prevenir a broncoconstrição neuronal mediada pela inibição dos impulsos nervosos aferentes sensoriais (26). É capaz de inibir citocinas que determinam um aumento da síntese de neuropeptídeos, como a substância P ou outras taquicinas.

As cromonas apresentam um excelente perfil de tolerabilidade. Os efeitos colaterais são pouco frequentes com o cromoglicato. O edema angioneurótico é uma complicação muito rara, sendo que a tosse que ocorre

imediatamente após a inalação pode ser prevenida pelo uso de beta-agonistas. O gosto amargo (somente com o nedocromil) é menos percebido com os novos aerossóis veiculados em mentol. Outro efeito somente do nedocromil é a sensação de queimação, decorrente da ativação de termorreceptores.

[Início << Tratamento da Asma: Índice Anterior << Antiinflamatórios Alternativos - Imunomoduladores](#)

[Informações Médicas Home](#)

[Próximo >> Modificadores de Leucotrienos](#)

Bibliografia:

- 01.Cox JSG. Disodium cromoglycate (FPL 670): a specific inhibitor of reagenic antibody-antigen mechanisms. *Nature* 1967; 216:1328.
- 02.Altounyan REC. Inhibition of experimental asthma by a new compound disodium cromoglycate "Intal" (abstract). *Acta Allerg* 1967; 22:487.
- 03.Bruijnzeel PLB, Warringa RAJ, Kok PTM, Hamelink ML, Kreukniet H, Koenderman L. Effects of nedocromil sodium on *in vitro* induced migration, activation, and mediator release from human granulocytes. *J Allergy Immunol* 1993; 92:159.
- 04.Bruijnzeel PLB, Warringa RA, Kok PTM et al. Inhibitory effects of nedocromil sodium on *in vitro* -induced leukotriene formation of human granulocytes. *Drugs* 1989; 37:9.
- 05.Borish L, Williams J, Johnson S, Mascali JJ, Miller R, Rosenwasswer LJ. Anti-inflammatory effects of nedocromil sodium: inhibition of alveolar function. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:984.
- 06.Joseph M, Tsicopoulos A, Tonnel A-B, Capron A. Modulation by nedocromil sodium of immunologic and nonimmunologic activation of monocytes, macrophages and platelets. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92 : 165.
- 07.Kimata H, Fujimoto M, Mikawa H. Nedocromil sodium acts directly on human B cells to inhibit immunoglobulin production without affecting cell growth. *Immunology* 1994; 81:47.
- 08.Mekori YA, Baram D, Goldeberg A, Hershkovitz R, Reshef T, Sredni D. Nedocromil sodium inhibits T-cell function *in vitro* and *in vivo* . *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:817.
- 09.White JR, Ishizaka T, Ishizaka K, Sha'afi R. Direct demonstration of increased intracellular concentration of free calcium as measured by quin-2 stimulated rat peritoneal mast cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 1:3978.
- 10.Barnes PJ. Effect of nedocromil sodium on airway sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:182.
- 11.Bergmann KCh, et al. A placebo-controlled, blind comparison of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate in bronchial asthma. *Curr Med Res Opin* 1989; 11:533.
- 12.Comis A, Valletta EA, Sette L et al. Comparison of nedocromil sodium and sodium cromoglycate administered by pressurized aerosol, with and without a spacer device in exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1993; 6:523.
- 13.De Benedictis FM, Tuteri G, Pazzelli P et al. Cromolyn versus nedocromil: duration of action in exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:510.
- 14.Dixon CMS, Ind PW. Inhaled sodium metabisulphite induced bronchoconstriction: inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:371.
- 15.Del Bono L, Dente FL, Patalano F et al. Protective effect of nedocromil sodium and sodium cromoglycate on bronchospasm induced by cold air. *Eur J Respir Dis* 1986;69 Suppl. 147:269.
- 16.Phillips GD, Scott VL, Richards R et al. Effect of nedocromil sodium and sodium cromoglycate against bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate. *Eur Respir J* 1986; 2:210.

17.Crimi N, Palermo F, Olivieri R et al. Comparative study of the effects of nedocromil sodium (4 mg) and sodium cromoglycate (10 mg) on adenosine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Clin Allergy* 1988; 18:367.

18.Schwartz HJ, Blumenthal M, Brady R. A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo. How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? *Chest* 1996;109:945.

19.Bissonnette EY, Enisco JÁ, Befus AD. Inhibition of tumour necrosis factor (TNF- a) release from mast cells by the antiinflammatory drugs, sodium cromoglycate and nedocromil sodium. *Clin Exp Immunol* 1995; 102:78.

20.Sedgwick JB, Bjornsdottir U, Geiger KM, Busse WW. Inhibition of eosinophil density change and leukotriene C 4 generation by nedocromil sodium. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:202.

21.Devalia JL, Sapsford RI, Rusznak C, Davies RJ. The effect of human eosinophils on cultured human nasal epithelial cell activity and the influence of nedocromil sodium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7:270.

22.Bruijnzeel PLB, Warringa RAJ, Kok PTM, Kreukniet J. Inhibition of neutrophil and eosinophil induced chemotaxis by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Br J Pharmacol* 1990; 99:798.

23.Vignola AM, Chanez P, Lacoste P et al. Nedocromil modulates the histamine induced expression of ICAM-1 and HLA DR molecules on bronchial epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:A45.

24.Borish L, Williams J, Johnson S et al . Antiinflammatory effects of nedocromil sodium: inhibition of alveolar macrophage function. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:984.

25.Hoshino M, Nakamura Y. The effect of inhaled sodium cromoglycate on cellular infiltration into the bronchial mucosa and the expression of adhesion molecules in asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10:858.

26.Holgate ST. A rationale for the use of nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:S157.

Informações Médicas Home

[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)
[Anterior << Antiinflamatórios](#)
[Alternativos - Imunomoduladores](#)

Design by Walter
Serralheiro

[Próximo >> Modificadores de Leucotrienos](#)