

Asma

Tratamento da Asma

CROMONAS

Outro grupo de substâncias anti-inflamatórias com participação hoje mais histórica é o das cromonas, reunindo o cromoglicato de sódio e o nedocromil sódico (**Figura 1**).



Em meados da década de 1950, Roger Altounyan começou pesquisas com um composto natural – quelina – o constituinte ativo de uma planta do mediterrâneo oriental, *Ammi visnaga* (*Umbelliferae*), cuja ação espasmolítica ou relaxante sobre a musculatura lisa é conhecida desde os tempos bíblicos. No entanto, seus efeitos colaterais superaram quaisquer potenciais efeitos benéficos e o projeto foi abandonado até 1964, quando foi restabelecido sob a gestão do laboratório Fison. Em 1965 Altounyan havia identificado o cromoglicato de sódio como uma substância com potencial ação 'protetora' contra a asma (mas não um broncodilatador) com duração de ação suficientemente longa para ser clinicamente útil.^{1,2} Em 1965 foi descrita pela primeira vez sua propriedade protetora contra a obstrução brônquica antígeno-induzida. Em 1967³ surgiu o relato de sua ação inibidora específica das reações antígeno x anticorpo "reagínicas" do tipo imediato.³ 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,⁴ um pesquisador que também sofria de asma, testou este e muitos outros compostos possíveis em si mesmo, 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, por inalação, utilizando na época dispositivo revolucionário – spinhaler – (**Figura 2**) 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 anti-inflamatória 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.^{5,6} As cromonas apresentam, ainda, ações sobre outras células como monócitos, plaquetas, macrófagos, células epiteliais e linfócitos T e B⁷⁻¹⁰ e inibem a ativação nervosa sensorial.

Os mecanismos moleculares de ação não foram 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.¹¹ 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 corticoide, 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 anti-inflamatória, sendo o nedocromil adequado na asma com variante de tosse, induzida pela estimulação sensorial aferente de fibras C, implicadas no reflexo da tosse.¹² 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.¹³ Vários estudos têm demonstrado que tanto o nedocromil sódico como o cromoglicato apresentam igual proteção contra a asma induzida pelo exercício.^{14,15} Por outro lado, a proteção conferida pelo nedocromil contra a broncoconstrição induzida pelo metabisulfito sódico,¹⁶ ar frio¹⁷ e AMP^{18,19} foi mais pronunciada do que a do cromoglicato. Schwarts et al.²⁰ 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.²¹ O nedocromil inibe a liberação de mediadores eicosanoides²² e de ECP²³ de eosinófilos ativados, diminui a resposta celular quimiotática ao PAF e ao leucotrieno B₄²⁴ e inibem a expressão da ICAM-1 induzida pela histamina.²⁵ O nedocromil sódico inibe a produção de IL-6 a partir de macrófagos humanos após provocação com antígeno específico ou com anti-IgE.²⁶ Estudos *in vivo* de Hoshino e Nakamura²⁷ 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.²⁸ 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 <<< Mecanismo de Ação dos Corticoides](#)

[Home](#)

[Próximo >> Modificadores de Leucotrienos](#)

Referências

01. Peumery, JJ. – *Histoire Illustrée de L'Asthme: De l'antiquité à nos jours*. 1^{ère} ed; Paris: Les Editions Roger Dacosta; 1984.
02. Spiro SG. Clinical trials in lung cancer: nihilism versus enthusiasm. *Thorax* 1997; 52: 598-604.
03. Cox JSG. Disodium cromoglycate (FPL 670): a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen

mechanisms. *Nature* 1967; 216:1328-9.

04. Altounyan REC. Inhibition of experimental asthma by a new compound disodium cromoglycate "Intal" (abstract). *Acta Allerg* 1967; 22:487.

05. 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; 92:159-64.

06. Bruijnzeel PLB, Warringa RA, Kok PTM et al. Inhibitory effects of nedocromil sodium on *in vitro* - induced leukotriene formation of human granulocytes. *Drugs* 1989; 37:9-18.

07. 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; 22:984-90.

08. 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 : 165-70.

09. Kimata H, Fujimoto M, Mikawa H. Nedocromil sodium acts directly on human B cells to inhibit immunoglobulin production without affecting cell growth. *Immunology* 1994; 81:47-52.

10. 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; 91:817-24.

11. 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; 1:3978-82.

12. Barnes PJ. Effect of nedocromil sodium on airway sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:182-6.

13. Bergmann KCh, et al. A placebo-controlled, blind comparison of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate in bronchial asthma. *Curr Med Res Opin* 1989;11:533-6.

14. 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.

15. 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; 96:510-4.

16. Dixon CMS, Ind PW. Inhaled sodium metabisulphite induced bronchoconstriction: inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:371-6.

17. 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.

18. 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; 2:210-7.

19. 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; 18:367-74.

20. 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;109:945-52.

21. Bissonnette EY, Enisco JÁ, Befus AD. Inhibition of tumour necrosis factor (TNF- α) release from mast cells by the antiinflammatory drugs, sodium cromoglycate and nedocromil sodium. *Clin Exp Immunol* 1995; 102:78-84.

22. 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; 90:202-9.

23. 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; 7:270-07.

24.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; 99:798-802.

25.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.

26.Borish L, Williams J, Johnson S *et al* . Antiinflammatory effects of nedocromil sodium: inhibition of alveolar macrophage function. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:984-90.

27.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; 10:858-65.

28.Holgate ST. A rationale for the use of nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:S157-60.

[Início << Tratamento da Asma: Índice Anterior << esteroide-resistente](#)

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Modificadores de Leucotrienos](#)