

BASES FARMACOLÓGICAS DO TRATAMENTO DA ASMA BRÔNQUICA

Palombini, Bruno C. *

SINOPSE: Procede-se a uma revisão na conceituação da asma brônquica, situando-a dentro das doenças bronco-pulmonares obstrutivas crônicas. Estudam-se as bases fisiopatológicas da mesma, especialmente no que se refere aos eventos farmacológicos e disfunções respiratórias do sistema nervoso autônomo que tomam parte no desencadeamento dessas anormalidades, os principais recursos indicados no seu tratamento etiológico e sintomático.

INTRODUÇÃO

A traquéia, os brônquios e os bronquíolos constituem ductos através dos quais o ar atmosférico inspiratório e a mistura gasosa expiratória fluem quando a caixa torácica faz variar o volume dos pulmões. O volume desses ductos oscila de instante a instante, consoante a interferência da contratilidade da musculatura lisa de que são providos, e consoante ainda à ação de forças parietais transmuralis, isto é, da diferença de pressões entre o interior do ducto e seu entorno constituído por parênquima pulmonar.

Se não fosse a tosse, principalmente na sua fase expulsiva, e a existência da necessidade normal de esforços expiratórios intensos, a musculatura lisa controlaria facilmente o calibre das vias aéreas. Dado que existem essas contingências nas quais a pressão transmural pode chegar a 100 mm Hg e mais (39), as vias aéreas precisam estar eficientemente preparadas para não colapsarem, isto é, para que sua luz não se feche por esmagamento devido à pressão transmural. Esta proteção é conferida por 2 fatores: 1º) o sistema de anéis e placas cartilaginosas relativamente rígidos que se embricam quando submetidos à pressão transmural aumentada; 2º) a musculatura lisa propriamente dita que, ao contrair-se, faz diminuir a flacidez da parede das vias aéreas (31).

Este mecanismo de controle é notável por sua complexidade e eficiência. Em pessoas hígidas ele permite, por exemplo, que um grau parcial de colapso ocorra e se faça dentro de limites precisos. Uma certa diminuição da luz das vias aéreas é aparentemente útil durante o esforço da tosse. A utilidade reside no

* Professor Titular da Disciplina de Fisiologia-Pneumologia da Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre; Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

fato de permitir um aumento da energia cinética do fluxo expiratório na fase expulsiva da tosse, o que facilita a eliminação de secreções e corpos estranhos. A velocidade linear nestas circunstâncias pode chegar a 1000 km/hora (39). Também, por outro lado, regula a posição dos assim chamados «pontos de igual pressão» (20), pontos estes nos quais a pressão transmural é zero porque dentro e no entorno das vias aéreas as pressões são iguais. A regulação da posição desses pontos é importante porque eles dividem a extensão total das vias aéreas em 2 segmentos, o segmento a remontante (upstream segment, da literatura de idioma inglês), que não sofre pressões transmuralis colapsadoras durante a tosse e a expiração forçada, uma vez que a pressão dentro da luz brônquica é maior que a do seu entorno; e o segmento a jusante («downstream segment»), que também é chamado segmento compressível, no qual a colapsabilidade brônquica, elevando a energia cinética do fluxo expiratório, confere à tosse capacidade aumentada para expulsar as secreções.

CONCEPÇÃO

Esta musculatura lisa brônquica, tão fascinante, entra porém, em certas pessoas, em contratura que não só não traz nenhuma vantagem reconhecível ao nosso entendimento médico atual, como também cria distúrbios respiratórios que podem ser extremamente incômodos e graves.

As figuras 1A e 1B permitem

uma avaliação mais eloqüente do grau de broncoconstrição que caracteriza o episódio asmático.

Como a contratura é então devida à estimulação parassimpática, ou à presença de mediadores químicos que simulam a ação da acetilcolina, surge também edema de mucosa e hipersecreção.

A este fenômeno, a este desarranjo fisiológico no qual um dispositivo complexo é convocado a atuar quando não se vêem razões para sua presença, dá-se o nome de asma brônquica. Não há razão, na crise, para as vias aéreas tornarem-se rígidas, nem para a extensão do segmento a jusante aumentar. O aparelho respiratório, nestes momentos, também não se beneficia com a hipersecreção ou o edema da mucosa.

Estas alterações todas fazem incrementar muito a resistência ao fluxo aéreo, principalmente expiratório, infligindo aos asmáticos um penoso aumento do trabalho respiratório. A resistência aumentada ao fluxo aéreo chega a ser de tal ordem que o ruído expiratório, normalmente pouco audível, fica substituído por sibilância bastante típica e o volume do tórax aumenta consideravelmente devido à incapacidade de os pulmões esvaziarem o ar que a inspiração facilmente carrega. Esta anormalidade causa muita aflição e pode chegar a um ponto em que a troca gasosa alveolar e a hemodinâmica ficam tão severamente desorganizadas em seu fun-

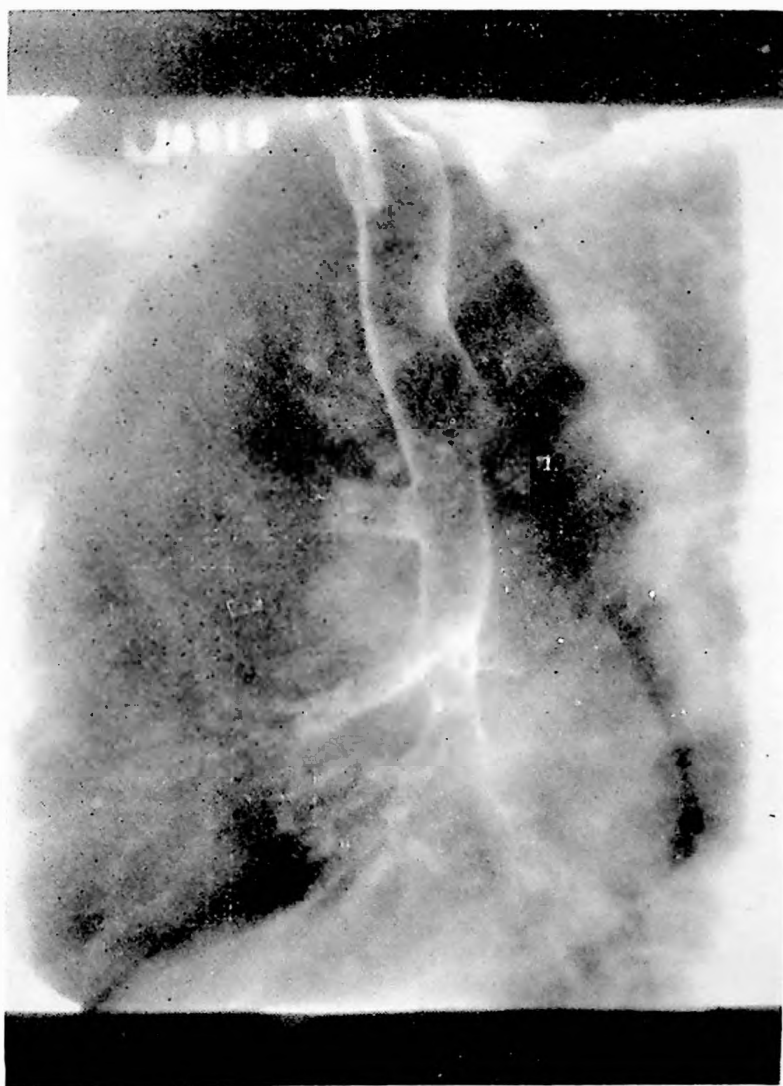


Figura 1A

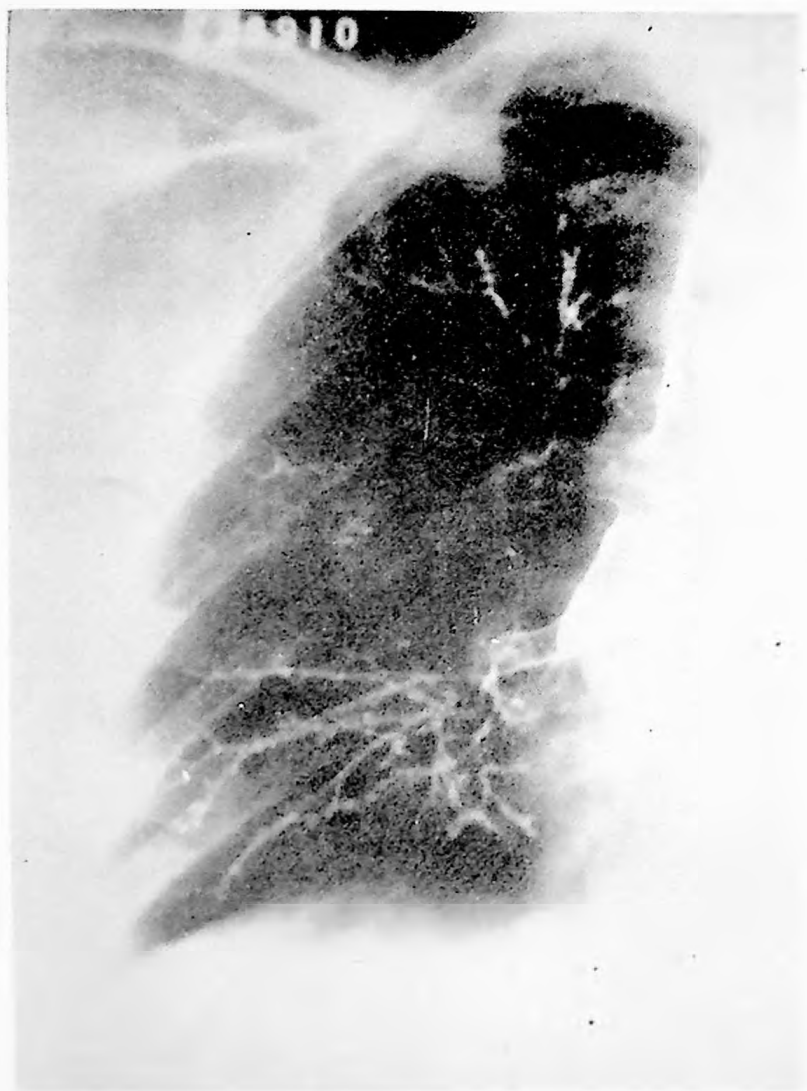


Figura 1B

FIGURA — Crise bronco-espástica surpreendida durante a realização de broncografia. Observa-se claramente o notável grau de constrição a jusante dos brônquios pré-segmentares, porção esta das vias aéreas não protegida por anéis cartilagosos (do arquivo do Pavilhão Pereira Filho, gentileza do Dr. Nelson da Silva Porto).

cionamento que o episódio é incompatível com a vida.

Podemos definir a asma brônquica, portanto, como sendo «uma doença que se caracteriza por um aumento da responsividade da traquéia e dos brônquios a vários estímulos, manifestando-se por uma diminuição generalizada do calibre das vias aéreas. Esse estreitamento é dinâmico, e muda de intensidade espontaneamente ou sob tratamento. O defeito básico parece ser um estado alterado do indivíduo» (24).

Dado que há obstrução ao fluxo aéreo, manifestação esta comum a outras doenças respiratórias, os textos de pneumologia costumam descrevê-la dentro de uma ampla divisão nosológica denominada «Doenças das vias aéreas» (9), «Doença pulmonar obstrutiva generalizada» (3), «Doenças obstrutivas das vias aéreas» (27), ou ainda menos corretamente, já que se agrupam várias doenças distintas e não uma única, «Doença pulmonar obstrutiva crônica» ou DPOC. Deve-se opor uma restrição adicional à denominação «Doença pulmonar obstrutiva crônica» conforme insiste Porto, (b) uma vez que sabidamente o componente brônquico é tão ou mais importante do ponto de vista patogênico que o componente pulmonar propriamente dito. Estas entidades deveriam portanto ficar agrupadas

sob a epígrafe de «Doenças Bronco-Pulmonares Obstrutivas Crônicas».

As doenças bronco-pulmonares obstrutivas crônicas, ou «DPOC» como acabaram sendo popularizadas, agrupam pelo menos 8 entidades que se caracterizam, como vimos, por obstrução das vias aéreas, obstrução esta que deve ser generalizada e crônica (9). A cronicidade e a generalização da obstrução das vias aéreas determina, sempre, aumento de alguns volumes pulmonares, principalmente o volume expiratório de repouso (capacidade residual funcional), e menos caracteristicamente o volume residual e a capacidade pulmonar total. O aumento de algumas das capacidades pulmonares, que o clínico e o radiologista facilmente reconhecem, é chamado de hiperinsuflação pulmonar. A caixa torácica tende a assumir a forma esférica à medida que o volume dos pulmões aumenta. A esfera é a forma geométrica para a qual tendem todos os continentes que, sendo inextensíveis, delimitam conteúdos sob pressão.

As 8 entidades referidas são as seguintes: 1) Bronquite crônica; 2) Asma brônquica intratável (única asma que de fato é crônica); 3) Enfisema pulmonar; 4) Bronquiectasias difusas (únicas que de fato são generalizadas); 5) Mucoviscidose; 6) «Doenças das vias aéreas finas» (a); 7) Disautonomia familiar e, 8)

a — MACKLEM, P.T.; THURLBECK, W.M. et alii. Diseases of small airways. Human Pathology. [No prelo]

b — PORTO, Nelson da Silva — Comunicação pessoal

Obstrução crônica da laringe e traquéia. Estudam-se também neste setor 2 entidades que são exceção quanto à cronicidade: a asma brônquica e a bronquiolite; e uma que constitui exceção quanto à extensão: as bronquiectasias localizadas.

Revisemos a ocorrência de combinações dos 4 principais componentes da DPOC, conforme demonstrou Mitchell (23), em 1970. A inclusão da figura 2, anexa, visa à caracterização de que, na grande maioria das vezes, o clínico depara-se com quadros complexos em que 2 ou

mais das 4 entidades principais estão simultaneamente presentes. No grupo maior, de 70% dos casos, subentendem-se os casos que começaram com bronquite crônica e culminaram tendo bronquite crônica e enfisema. Em 15% o complexo bronquite crônica-enfisema parece ter começado como tal desde o início. Em 10% dos casos os pacientes eram asmáticos na juventude, tendo sido a evolução da doença complicada por bronquite crônica e/ou enfisema. Em 5% dos casos havia enfisema primário simples. E em 27% dos casos associavam-se bronquiectasias.

70%	Tosse produtiva desde o início. Dispnéia tardia.	27% têm bronquiectasias concomitantes
15%	Tosse produtiva associada a dispnéia desde o início.	
10%	Sibilância episódica na juventude. Dispnéia aos esforços e tosse produtivas tardias	
5%	Dispneia aos esforços desde o início.	

FIGURA 2 — Cronologia da associação entre os componentes mais comuns das «doenças bronco-pulmonares obstrutivas crônicas» (DPOC) (Ref. 23).

FISIOPATOGENIA

Revisemos sucintamente a fisiopatologia da asma brônquica, visando ao melhor entendimento dos vários recursos terapêuticos atualmente disponíveis.

O sistema nervoso autônomo atua sobre as vias aéreas através de terminações simpáticas e parasimpáticas (5, 14), conforme a figura 3 ilustra.

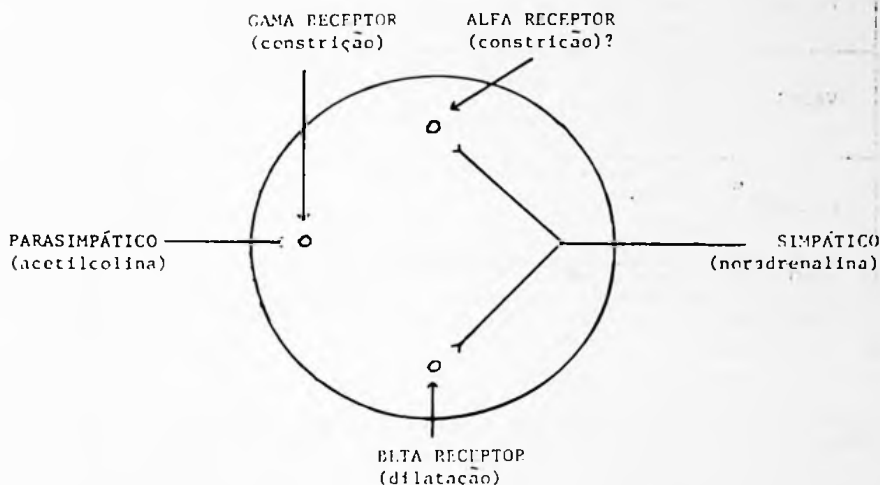


FIGURA 3 — Esquema do controle do «tônus» da musculatura lisa das vias aéreas pelo sistema nervoso autônomo.

Alguns dos demais efeitos da estimulação desses vários receptores podem ser revisados através da figura 4.

Os simpaticométicos de que dispomos hoje em dia caracterizam-se por espectros de estimulação mais ou menos específicos, o que podemos utilizar ao esquematizar o tratamento da asma brônquica. A figura 5 ilustra a ação estimulante de vários destes compostos.

O broncoespasmo, característico da asma brônquica, pode ser devido primariamente à estimulação parasimpática ou à liberação de mediadores farmacológicos, conforme se depreende da figura 6.

A figura 7, a seguir, introduz a importante consideração de que a crise broncoespástica na maioria das vezes ocorre pela adição de dois ou mais fatores aos quais se mani-

feita a hiper-responsividade brônquica. O limiar para o aparecimento de sintomas é ultrapassado quando o somatório de fatores atinge de-

terminada magnitude, podendo o paciente reconquistar o bem-estar pelo simples controle de somente um ou dois dos fatores em jogo.

	ALFA-RECEPTOR	BETA-RECEPTOR
PULMÃO	(10%) contratura da musculatura brônquica.	(90%) relaxamento da musculatura brônquica.
VASOS	Vasoconstrição (pele e mucosas, vísceras abdominais, cérebro, pulmão, rim, glândulas salivares)	Vasodilatação (músculos esqueléticos, fígado)
CORAÇÃO	Excitação miocárdica ectópica.	Cardioaceleração Aumento da contratilidade ventricular, velocidade de condução.
ÇÃO ESTIMULANTE DAS CATECOLAMINAS	Noradrenalina	Isopropilnoradrenalina
	adrenalina	

FIGURA 4 — Funções associadas à estimulação adrenérgica em vários órgãos. (Ref. 14).

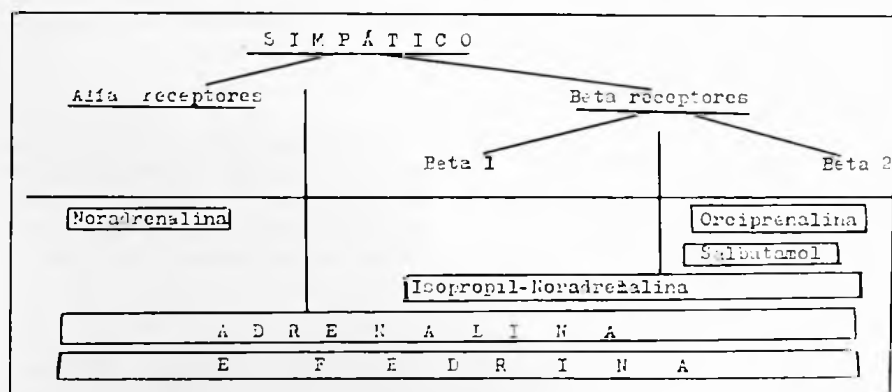


FIGURA 5 — Especificidade farmacológica, cardíaco-vascular e pulmonar, das várias drogas simpaticomiméticas disponíveis em terapêutica clínica.

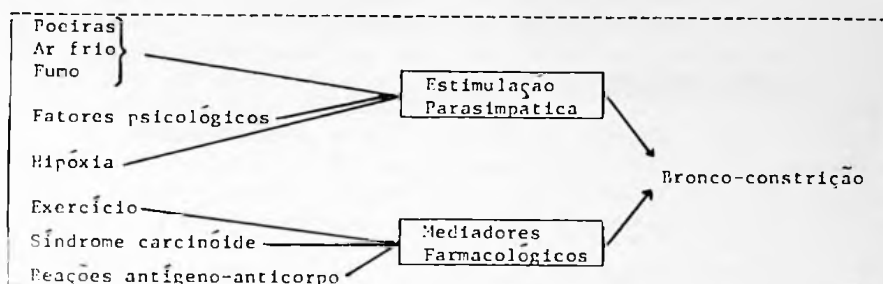


FIGURA 6 — Esquema dos mediadores da bronco-constricção reacional aos vários estímulos capazes de desencadear asma brônquica ou crises contraturais equivalentes.

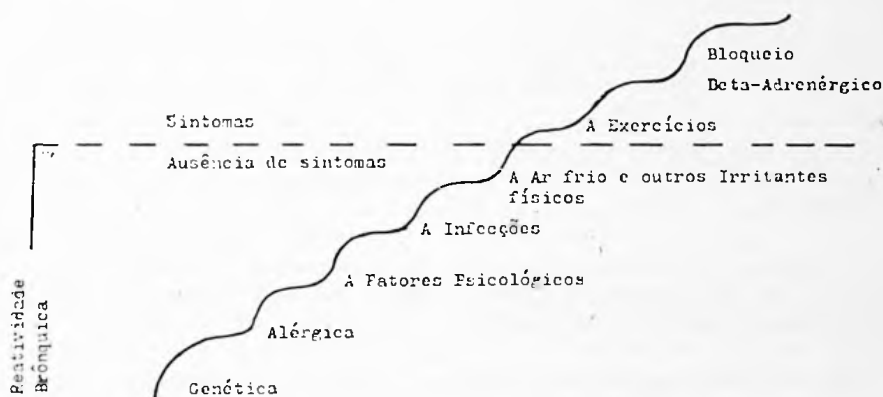


FIGURA 7 — Representação esquemática da associação dos vários estímulos capazes de suscitar a hiper-responsividade brônquica característica do asmático. Depreende-se que o controle de somente 1 ou 2 estímulos pode ser suficiente para trazer o paciente a níveis inferiores ao limiar de broncoespasmo (Ref. 26 — adaptado).

A HIPÓTESE DA ANORMALIDADE DO SISTEMA BETA-ADRENÉRGICO

Existe um outro fator, cuja importância real é ainda posta sob cautela por carecer de comprovação laboratorial definitiva. Szentivanyi (41), crê que a contratura da musculatura lisa brônquica, no asmático, se deve a níveis anormalmente baixos da 3', 5' — AMP cíclica, o

«segundo mensageiro», que inicia, ou pelo menos quantifica virtualmente todas as ações hormonais do organismo, em nível celular. Esses baixos níveis de 3', 5' — AMP cíclica dever-se-iam a uma ação deficiente da adenilciclase e acarretariam um hipo-funcionamento do sistema beta-adrenérgico, que participa do controle da contratilidade da musculatura lisa. Segundo esta teoria a as-

ma poderia ser considerada um erro hereditário do metabolismo caracterizado por uma deficiência de adenilciclase.

Como sabemos a ATP é transformada em 3', 5' — AMP cíclica ativa por ação da adenilciclase. A 3', 5' — AMP cíclica ativa é degra-

dada em 5' AMP cíclica inativa por ação da enzima fosfodiesterase. A partir da interferência com as 2 enzimas citadas, Middleton (22) concebeu a primeira explicação unificada para a ação dos vários medicamentos que atenuam o broncoespasmo do asmático, conforme se observa na figura 8.

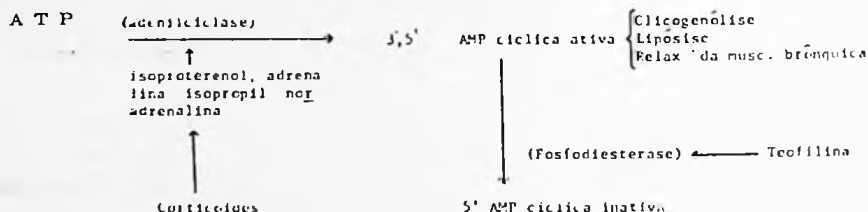


FIGURA 8 — Representação esquemática da hipótese da anormalidade do sistema beta-adrenérgico. A deficiência de adenilciclase seria incapaz de proporcionar níveis de 3', 5' — AMP cíclica suficientes para garantir o relaxamento da musculatura lisa brônquica. A hipótese abrange a tentativa de explicação do mecanismo de ação dos vários agentes terapêuticos usados na asma brônquica (Ref. 41).

Se essa cogitação fisiopatogênica vier a ser comprovada, poderemos esquematizar os desvios do «tônus»

da musculatura lisa (tráquea-brônquica da seguinte maneira:

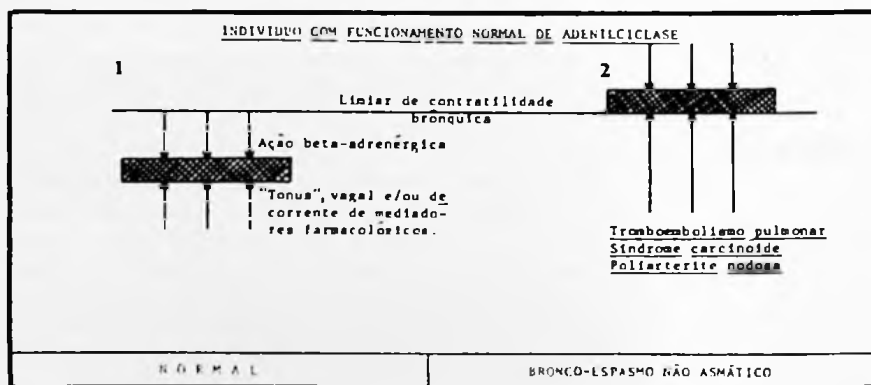


Figura 9

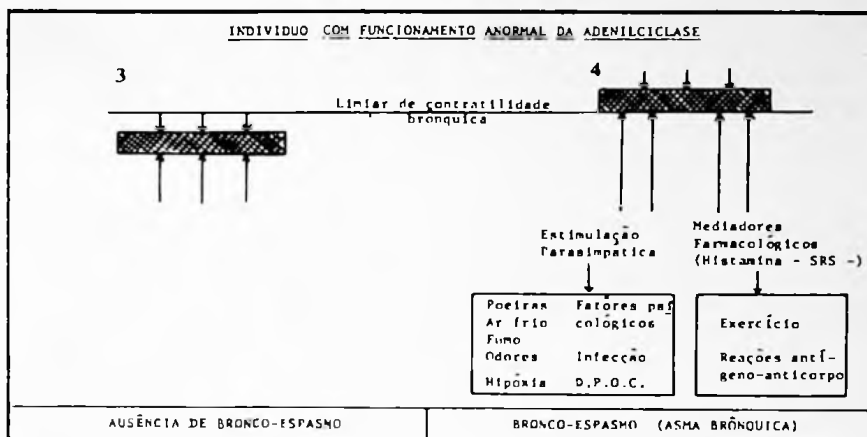


FIGURA 9 — Esquema representativo das 4 possibilidades existentes na hipótese da anormalidade do sistema adrenérgico. Para maior entendimento veja-se o texto do artigo.

Isto é, no indivíduo normal, o equilíbrio entre os efeitos da estimulação parassimpática e beta-adrenérgica mantém o tônus abaixo do limiar de contratilidade brônquica (gráfico 1 na figura 9). Por outro lado, ocorrem situações em que há desequilíbrio entre as 2 inervações provocando broncoespasmo que, de fato, não deve ser rotulado como representativo de asma brônquica (gráfico 2). Os indivíduos que tivessem funcionamento anormal da adenilciclase teriam seu tônus muscular brônquico muito mais próximo do limiar de contratilidade (gráfico 3), desencadeando asma brônquica (gráfico 4) sempre que ocorrer estimulação parassimpática excessiva ou liberação de mediadores farmacológicos.

ASMA E ALERGIA

Voltando a fatores cuja compro-

vação é incontestável, devemos lembrar que na grande maioria das vezes é a hiper-responsividade aos alérgenos o elemento mais importante no desencadeamento da contratilidade da musculatura lisa brônquica. Há ainda evidências sugestivas de que, embora na absoluta maioria dos casos seja a alergia do tipo I, de efeito imediato, a responsável pela injúria celular e a liberação de mediadores, também a alergia do tipo III (tipo Arthus), tardia, participaria da fisiopatogenia da asma brônquica (11, 12, 34, 43).

A presença de eosinofilia na absoluta maioria dos casos de asma, tanto extrínseca como intrínseca, sugere a constância da presença de reação antígeno-anticorpo e a liberação de histamina.

A histamina é liberada dos mastócitos e pericitos capilares através de

processo de degranulação. A liberação se faz após cisão de um complexo inativo no qual a histamina se encontra associada à heparina (4).

Imagina-se que na asma intrínseca atuaria um mecanismo imunoalérgico idêntico ao da asma extrínseca, porém operado por alérgenos internos. Repetindo as palavras de Carneiro (c), diremos que «asma alérgica ou atópica ou extrínseca quer dizer asma indubitavelmente atópica; e asma intrínseca ou não-atópica quer dizer asma provavelmente alérgica, mas de uma alergia

de difícil comprovação. Também queremos acrescentar que as infecções podem causar asma, mas não a causam por mecanismo alérgico de tipo tuberculínico ou tipo IV». Veja-se adiante a explicação que atualmente se admite para o entendimento de sua patogenia.

A única citação que se fará com relação à classificação da asma brônquica, diz respeito à diferenciação entre asma brônquica extrínseca e intrínseca, proposta ainda em 1917 por Rackeman (36). A figura 10 ilustra esta classificação.

	EXTRÍNSECA	INTRÍNSECA
Idade de início	Infância ou adulto jovem.	Adultos e particularmente em indivíduos idosos.
Quadro clínico	Síndrome dermato-respiratória: eczema infantil, rinite, asma, longa história de manifestações alérgicas. Sintomas caracteristicamente intermitentes.	Asma. Sem história previa de manifestações alérgicas. Algumas vezes antecedente de infecção crônica das vias aéreas. Tendência a apresentar obstrução brônquica contínua.
Outros achados	Eosinofilia (10 - 15%)	Eosinofilia frequentemente alta (15% ou mais)
Agentes causais ou desencadeantes	Alérgenos alimentares na infância, uratólios na adolescência e idade adulta, irritantes	Não identificados na maioria dos casos. Infecção ou hipersensibilidade à aspirina em alguns.
Resposta ao tratamento	Bom, em geral.	Pouco responsiva aos broncodilatadores. Necessário uso de corticosteróides.
Prognóstico	Bom, quanto à vida e o controle dos sintomas.	Mau. Assume as características de D.P.O.C.

FIGURA 10 — Algumas características diferenciais entre a asma extrínseca e a asma intrínseca (Ref. 32).

ASMA E INFECÇÃO

Em muitos casos de asma brônquica uma nítida sequência de infecção, viral ou bacteriana, seguida de broncoespasmo, sugere a necessidade do reconhecimento de um tipo de asma que alguns autores

chamam de asma infecciosa. Nestes casos observa-se, não obstante, eosinofilia e história familiar na maioria das vezes (15). Pepys (32) assinala que ainda não se dispõe de evidências inequívocas de que os antígenos bacterianos possam ocasionalmente ser os responsáveis por

c — Carneiro, José Fernando — Classificação da asma, 1966. Revisão não publicada

broncoespasmo. Crofton (6), muito lucidamente, prefere considerar mais provável que a seqüência de reações nestes casos seja desencadeada pela mucosa tráqueo-brônquica tornando-a hiper-responsiva em consequência da inflamação. Baixado o limiar de responsividade, o frio, as poeiras, o fumo, ou a própria tosse, acarretariam broncoespasmo em indivíduos propensos. A infecção, que é mais importante na infância e nos indivíduos que começam a apresentar asma após os 40 anos de idade, pode portanto ser um fator precipitante,

ou ainda ser uma complicação intercorrente na evolução das crises asmáticas.

Carneiro (c) preferia classificar a asma em extrínseca e intrínseca, e esta última, por sua vez, em infecciosa e não infecciosa. Afirmava ele: «a asma intrínseca não-infecciosa é aquela na qual a interferência da infecção não existe ou não é tão patente quanto na asma infecciosa. Enquanto na intrínseca infecciosa há número apreciável de casos infantis, na não infecciosa o

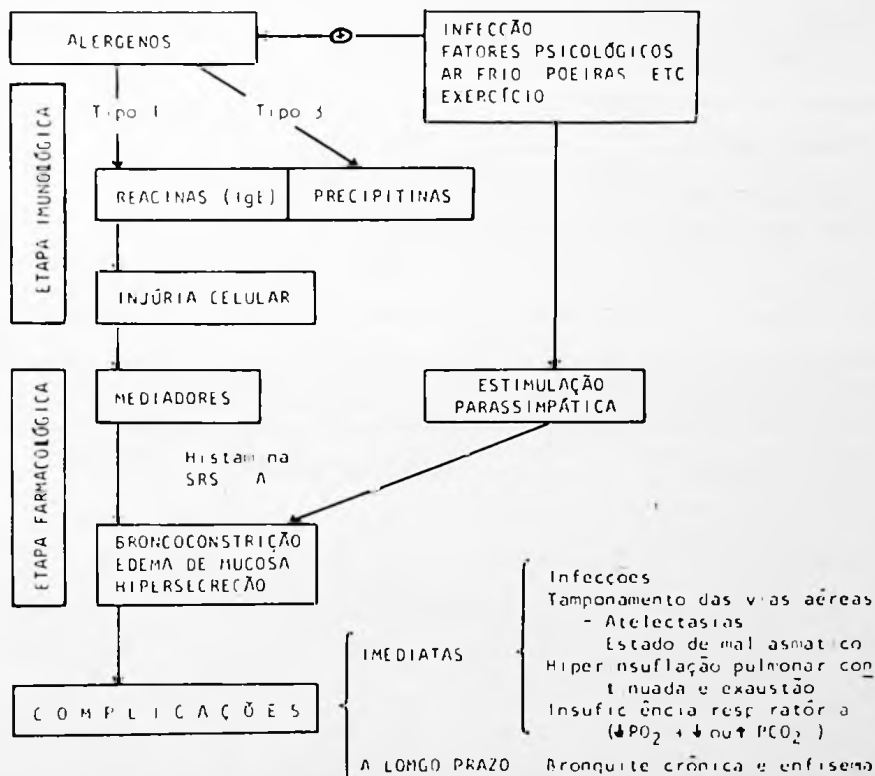


FIGURA 11 — Representação esquemática das diversas etapas patogênicas que mais comumente condicionam a crise asmática e suas complicações.

predomínio dos adultos de mais de 40 anos é absoluto».

Sumarizando as noções revisadas até este ponto, podemos conceber um esquema fisiopatogênico representativo do que mais comumente ocorre no episódio asmático (Fig. 11).

A última etapa, que caracteriza a associação com a bronquite crônica e o enfisema, foi o objeto de inteligente pesquisa conduzida por Ogil-

vie (28). Seu grupo quantificou o risco que o asmático tem de vir a ter seu prognóstico agravado por intercorrências, principalmente infecciosas, culminando no aparecimento de lesões irreversíveis que caracterizam as outras entidades da DPOC. As tabelas 1, 2 e 3 abaixo, que condensam os achados do citado investigador, são eloquentes por si sós.

Prognóstico da asma brônquica baseado no «follow-up» de 1.000 pacientes asmáticos, ingleses, de todas as idades, seguidos por um período de cerca de 11 anos por Ogilvie (Ref. 28).

Presente estado de saúde	A Bom	B Médio	C Mau	D Morte
Abaixo dos 16 anos	60%	23%	14%	3%
Acima dos 16 anos	29%	29%	27%	15%
T O T A L	48%	26%	19%	7%

TABELA 1 — Idade de início em relação ao estado de saúde.

S I N T O M A S	INTERMITENTES	CONTÍNUOS
Abaixo dos 16 aos	81%	51%
Acima dos 16 anos	19%	49%
T O T A L	40%	60%

TABELA 2 — Idade de início em relação aos sintomas quando inicialmente examinado o paciente.

Quando inicialmente examinados	No «follow-up»
Intermitente, não bronquítico	43% desenvolveram bronquite crônica
Contínuo, bronquítico	64% desenvolveram bronquite crônica
T O T A L	53% desenvolveram bronquite crônica

TABELA 3 — Padrão de sintomas e ocorrência de bronquite crônica durante o período do «follow-up».

BASES FISIOPATOGÊNICAS DO TRATAMENTO

O tratamento rotineiro de que se dispõe para a asma brônquica utiliza interferências nas diversas etapas patogênicas ilustradas na figura 11.

Algumas palavras referentes aos tópicos mais importantes dos recursos terapêuticos enumerados acima:

A. Etapa Imunológica

No que tange à primeira etapa, isto é, a da hipersensibilidade a certos alérgenos manifestada pelo aparecimento de reagentes constituídas, como se sabe desde 1968 (12, 34, 43) por uma nova classe de imunoglobinas denominadas Ig E, houve importante enriquecimento de conhecimentos com os trabalhos de Pepys e associados (33) que de-

monstraram que as reações tipo III (Arthus), mediadas por precipitinas, também tomam parte nas crises asmáticas. Pepys, citado por Turner-Warwick (12, 34, 43), chega a sugerir que a asma extrínseca deveria classificar-se em reagínica e não reagínica.

Na asma extrínseca, a mais precoce interferência terapêutica reside em evitar a exposição das pessoas sensíveis aos alérgenos porventura identificados como desencadenantes dos acessos de asma. Ou então dessensibilizá-los.

A dessensibilização aumenta a produção de imunoglobulinas G que bloquearia a reação alérgica, diminuiria a produção de Ig E e atenuaria a reatividade das células que produzem histamina (3). Um erro freqüente é o médico considerar a asma uma doença exclusivamente a-

lúrgica. A partir desta concepção equívoca pode iniciar uma série às vezes insindável de testes até identificar 1 ou vários alérgenos nos quais põe toda a responsabilidade. De fato estes alérgenos podem nada ter a ver com as crises do paciente, pode sua asma ser intrínseca ou infecciosa, ou ainda ser devida aos demais mecanismos que, como vimos, induzem ao broncoespasmo.

A dessensibilização contra pólenes é muito eficaz e, quando identificada a hipersensibilidade em asmáticos, a dessensibilização deve ser sempre indicada (35). Também úteis são as dessensibilizações a fungos e poeiras caseiras (7).

B Etapa Farmacológica e da Obstrução não Broncoespástica

No que se refere ao controle da liberação de mediadores químicos, na asma brônquica, dispomos dos seguintes recursos:

1 Drogas simpaticomiméticas e parassimpaticolíticas

Além dos agentes bloqueadores antes referidos, podemos contar com substâncias antagonistas à ação da histamina e da SRS-A, como os simpaticomiméticos, que reduzem o edema e o aumento das secreções.

Vimos, conforme ilustra a figura 5, que existem drogas simpaticomiméticas capazes de estimular os vários receptores adrenérgicos localizados na musculatura lisa brônquica e na microvasculatura da muco-

sa. Entre as drogas estimulantes dos receptores beta-adrenérgicos a mais utilizada tem sido a isopropilnoradrelina, um broncodilatador muito ativo, porém de ação fugaz. Por estimular os receptores beta-adrenérgicos cardíacos pode causar taquicardia. A síntese da oreiprenalina e do salbutamol, mais recentes, constituem inequívoco progresso no aumento da especificidade de ação das drogas simpaticomiméticas, bem como permitem um efeito broncodilatador mais prolongado.

As crises de asma frequentemente causam hipoxemia que se agrava à medida que a obstrução das vias aéreas progride. O PCO_2 é baixo ou normal, elevando-se nos casos de extrema severidade do broncoespasmo. A isopropilnoradrenalina, estimulando ambos os receptores beta-1 e beta-2, pode causar agravamento da hipoxemia. Ocorre aumento do débito cardíaco e intensificação da desuniformidade da distribuição. O emprego de drogas de ação seletiva, como o salbutamol, minimizam este tipo de risco (19).

A administração de fármacos simpaticomiméticos através de nebulizações, utilizando aparelhos de micro-dispersão de partículas de tamanho adequado (0,5 a 3 micra), tem sido muito popularizada na última década. Tem o notável mérito de atenuar os para-efeitos extrapulmonares dessas drogas. Utilizam-se de preferência a isopropilnoradrenalina (ou isoproterenol ou isoprenalina), a oreiprenalina (Alupent) e o salbutamol (Aerolin). Outro recurso fre-

qüentemente utilizado é a associação da isopropilnoradrenalina à fenilefrina (Neo-Sinefrina a 0,5%), o que faz adicionar às ações beta-estimulantes de ambos os produtos, a diminuição do edema da mucosa devida à vasoconstricção da estimulação dos alfa-receptores, o que é uma das propriedades da efedrina e produtos afins.

Em recente trabalho Riding e colaboradores (38), num estudo comparativo de 20 pacientes com asma, mostraram que o salbutamol era mais efetivo e de ação broncodilatadora mais prolongada que a combinação de isoproterenol e fenilefrina.

A adrenalina e a efedrina são muito utilizadas na clínica, embora, pelo fato de requererem uso sistêmico em vez de nebulizações, façam-se acompanhar de para-efeitos extrapulmonares, tais como taquicardia, «flushing» da pele, relaxamento da musculatura lisa intestinal e excitação do sistema nervoso central. A efedrina, de uso oral, tem um efeito mais prolongado. No homem, doses repetidas tornam-se progressivamente menos eficazes após uns poucos dias de uso. As «pílulas anti-asmáticas», de uso tão difundido, geralmente contêm efedrina em combinação com um barbitúrio e teofilina. O uso de doses fixas de efedrina dificulta a identificação da dose terapêutica requerida que, sabe-se, varia de paciente para paciente. O efeito da isopropilnoradrenalina é aditivo ao dos corticóides e outros compostos (13), de modo que

seu emprego confere melhora progressiva aos pacientes que já fazem uso daqueles fármacos.

Os agentes anticolinérgicos, particularmente a atropina, são menos potentes que a adrenalina como brônquio relaxantes. Além disto, dado que inibem ao mesmo tempo as secreções brônquicas, tendendo a dessecá-las e solidificá-las, constituem um seríssimo risco, podendo preparar o terreno para o desencadeamento do estado de mal asmático pelo surgimento de moldes mucosos múltiplos, de difícil eliminação (30).

2 — Xantinas

Entre as substâncias que antagonizam o efeito dos mediadores farmacológicos e/ou a ação parasimpática anormalmente intensa, situam-se também as xantinas.

Os derivados das xantinas, representados principalmente pela aminofilina, são menos eficazes que os agentes adrenérgicos exceto se administrados por via endovenosa. Eles são úteis, entretanto, nos pacientes resistentes aos simpaticomiméticos. O mecanismo pelo qual eles relaxam o espasmo dos brônquios ainda não é compreendido, exceto se lançarmos mão, conforme ilustrado na figura 8, das idéias de Szentivanyi (41) com relação à inibição da fosfodiesterase. A via oral é pouco eficaz e causa irritação gástrica. As manifestações tóxicas mais frequentes incluem ansiedade e insônia, taquicardia, hipotensão e taquipnéia.

3 — Corticoterapia

O modo de ação dos corticóides na asma brônquica ainda não está totalmente esclarecido. Parece atuar, como vimos, por meio de bloqueio do efeito regulador da histamina sobre a microcirculação brônquica, e interferência com a síntese da mesma. Inibe portanto os componentes inflamatórios da crise asmática, e para isto requer uma latência de várias horas.

Os corticosteróides são altamente eficazes na grande maioria das crises asmáticas e seu emprego é limitado tão-somente pela frequência com que se observam para-efeitos de maior ou menor risco para o paciente. Sua utilização, portanto, depende da severidade da crise a ser tratada, e da frequência com que elas ocorrem. Trata-se de uma questão de comparação de riscos. A administração de altas doses por poucos dias, episodicamente, ou o uso prolongado de doses mínimas, são praticamente desprovidos de riscos, não se observando incidência significativamente maior de sangramento gastro-intestinal, diabete melitus ou perturbações mentais que nos grupos controles (10).

Assim, não se justifica no asmático que apresenta crises severas esporádicas, ou que se mantém assintomático ou levemente sintomático com doses baixas e continuadas de corticóides, o abandono de seu emprego. Deve o médico, por outro lado, não se sentir compelido a usar a corticoterapia nos casos de asma e-

pisódica leve, onde o emprego de broncodilatadores costuma bastar para inibir a contração da musculatura lisa brônquica.

No ambulatório do «Hammersmith Hospital» de Londres segue-se até hoje o método preconizado pelo «Medical Research Council» (42). Nas crises severas de asma brônquica dão-se 36 comprimidos de 5 mg de prednisona para serem tomados 8 no primeiro dia, 7 no segundo dia, e assim sucessivamente até esgotar o total de comprimidos, o que se faz em 8 dias.

Resta esquematizar mais detalhadamente a administração em casos de asma crônica e ao mesmo tempo severa.

Crofton (6) aconselha hospitalizar o paciente, estudá-lo do ponto de vista de provas de função pulmonar, e, a partir de então, sob o efeito de doses iniciais de 10 mg de prednisona de 6/6 horas, repetir diariamente a determinação dos fluxos expiratórios. Desta maneira não só se comprova que de fato o paciente responde à corticoterapia, como também, através de interrupção do tratamento por 1, 2, 3 ou 4 dias, determina-se se ele pode tolerar a terapêutica intermitente com corticosteróides, e qual o tempo que ele é capaz de permanecer sem recair do broncoespasmo. Em asmáticos que requerem uso prolongado de corticosteróides o esquema intermitente causa muito menor ocorrência de hipercorticismo, edema periférico ou fraturas espontâneas que o uso diá-

rio (44). Os melhores esquemas parecem ser 20 mg de prednisona — prednisolona por dia, em 3 dias consecutivos de cada semana, ou 1,5 mg por dia, 2 dias sim, 2 dias não. (44). Outros autores (12, 34, 43) aconselham a utilização por 4 ou 5 dias consecutivos em cada semana.

Sempre que a dose de manutenção necessitar ser igual ou maior que 20 mg de prednisona diários surgem, necessariamente, dentro de 1 ano, sérios para-efeitos (42). Um certo grau de supressão supra-renal é, entretanto, praticamente inevitável, embora sua severidade não possa ser previsível, sendo esta a razão para que a dose de manutenção não deva ser jamais interrompida bruscamente (42).

O risco de retardo do crescimento, em crianças, pode ser reduzido pela administração de A. C. T. H. em lugar do emprego contínuo de corticóides (10,17).

Certos para-efeitos, como por exemplo, o aparecimento de úlcera péptica, na realidade praticamente nunca ocorre (6). O médico porém precisa estar advertido para o frequente aparecimento de edema (compensável com diuréticos), osteoporose (prevenível pelo emprego de 3 comprimidos diários de Calcium Sandoz — (6), diabete melitus, tuberculose (prevenível pela quimioprophylaxia com 400 mg diárias de hidrazida nos pacientes Mantoux positivos) e catarata.

4 — Di-Sódio-Cromoglicato e Dietilcarbamazina

O di-sódio-cromoglicato (Intal), com o qual Altounyan (1) enriqueceu sobejamente o arsenal anti-asmático, embora não tenha ação broncodilatadora é notavelmente eficaz na profilaxia da asma extrínseca. O produto não é um antagonista nem da histamina nem da SRS-A. Também não é anti-inflamatório (35). Aparentemente, conforme literatura fornecida pelo laboratório Fison que o comercializa, o di-sódio-cromoglicato inibe a liberação da histamina e do SRS-A, e atua não só na reação imediata tipo I, como também na reação tipo III, onde ocorrem anticorpos precipitantes.

Nas séries em que o fármaco tem sido testado sob rigoroso controle estatístico, o consenso tem sido extremamente favorável (8). Pacientes asmáticos de um modo geral, escolhidos ao acaso, têm mais de 50% de chances de melhorar significativamente após alguns dias ou semanas, sob uso diário de «Intal». Um grande mérito do novo produto, nos casos em que ele por si não mantém o paciente assintomático, é permitir a redução da dose de corticóides administrados a longo prazo. Trata-se outrossim de droga inócua, não tendo sido relatados para-efeitos até a data atual.

Recentemente Mallen (18) conseguiu bons resultados ao utilizar dietilcarbamazina (Hetrazan) em casos de broncoespasmo intratável associado a eosinofilia tropical. Poste-

riormente a droga, que foi empregada com sucesso em casos rotineiros de asma brônquica severa, mostrou-se capaz de inibir a liberação de SRS-A induzida por antígenos, em ratos (29). Não se pode deixar de reconhecer que é uma nova perspectiva que se abre na terapêutica da asma brônquica.

5 — Liqueificação das Secreções

A eliminação das secreções e a prevenção da dessecação das mesmas é de vital importância no tratamento da asma brônquica. Como se verá a propósito do estado de mal asmático, é a retenção de secreções e a formação de conglomerados mucosos que mais contribuem para a refratariedade da asma às medidas de rotina, constituindo o achado necrópsico mais freqüente nos casos de êxito letal (21, 45).

A hidratação sistêmica do paciente é muito importante nesse sentido. A umidificação das secreções pode ser obtida por meio de nebulizações que produzem gotículas de 0,5 a 5,0 micra. Usualmente o aerosol induz à tosse, o que é desejável. Se a tosse não ocorrer espontaneamente, deve ser deliberadamente incentivada.

Os iodetos podem ser úteis e devem ser utilizados, principalmente o iodeto de potássio. Mais recentemente a n-acetylcysteina tem sido preconizada como mucolítico de primeira escolha. Na asma, porém, é contra-indicada, já que pode agravar o broncoespasmo (37). Os demais «ex-

pectorantes» não tiveram sua eficácia comprovada até o momento e não podem ser recomendados.

Conforme já se mencionou previamente, a atropina e os antihistamínicos estão formalmente contra-indicados porque tendem a dessecar ainda mais as secreções. Os antihistamínicos que em outros tecidos bloqueiam, com eficiência, as células efectoras da histamina, são ineficazes na asma porque nesta situação a histamina é «intrínseca» ou «induzida» (16), e também porque outros mediadores como o SRS-A interferem na crise asmática.

Como se verá no tratamento do estado de mal asmático, a lavagem bronco pulmonar permite, nos casos graves, a remoção maciça dos conglomerados mucosos brônquicos.

OUTRAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS

Havendo descompensação funcional respiratória, a correção da hipoxemia é de decisiva importância. Já que a cianose não constitui um sinal fidedigno exceto quando o PO_2 cai abaixo de 50 mm Hg, a gasometria arterial deve ser pedida sempre que o quadro clínico for severo. E a oxigenioterapia instituída sempre que houver hipoxemia. Veja-se, a propósito de sua indicação e riscos, minuciosa discussão constante do trabalho «Estado de Mal Asmático. Condição e Tratamento» (30).

Um outro tópico que merece ser citado, no tratamento profilático da

asma brônquica, é a ressecção de pólipos nasais que podem ser causadores de fatores reflexos desencadeadores do broncoespasmo. Quando removidos, obtém-se, em alguns casos, mas não sempre, alívio da repetição de crises asmáticas.

A reeducação funcional respiratória parece não trazer benefícios a longo prazo em termos da patologia subjacente da asma brônquica. Entretanto parece certo que os exercícios, quando feitos com regularidade, ajudam muitos pacientes a superar as crises broncoespásticas e contribuem decisivamente para a correção da deformidade torácica, principalmente em crianças (40).

Quando houver infecção intercorrente, os antibióticos são necessários para reduzir, a exemplo da maneira como age a corticoterapia, a inflamação associada no quadro do broncoespasmo. A tetraciclina, a ampicilina, a cefalexina e a associação de trimetoprim e sulfametoxazol são as drogas de primeira escolha quando o paciente apresentar a assim chamada «asma infecciosa», quer a da infância, quer a do adulto de idade média. Em alguns pacientes com asma intínseca infecciosa está justificado o uso profilático de antibióticos, inclusive continuamente durante todos os meses de inverno, ou mesmo permanentemente se necessário (6).

DROGAS E ATITUDES CONTRA-INDICADAS

1. Sedativos e tranqüilizantes, exceto em doses mínimas como 5 a

10 mg de diazepam cada 6 horas, ou hidrato de cloral. Não se deve criar obstáculos ao reconhecimento da agitação que traduz hipóxia e hiper-capnia crescentes. A morfina e os barbitúricos têm sido incriminados como responsáveis por um número significativo de mortes relacionadas com depressão respiratória em asma brônquica (25). Alguns autores (6) preconizam o uso de bebidas alcoólicas à noite, em pacientes não sujeitos à probabilidade de se tornarem dependentes do alcoolismo.

2. Anti-histamínicos e atropina.

3. Aspirina, reserpina, penicilina e drogas bloqueadoras beta-adrenérgicas. Todas, em certas circunstâncias, podem desencadear ou agravar o broncoespasmo.

4. Não iniciar precocemente o uso de broncodilatadores logo que a sibilância e/ou a tosse prenunciam a crise asmática.

5. Não administrar os medicamentos com regularidade. «Precisa-se de minutos para aliviar o broncoespasmo; horas para reabsorver o edema; e dias para remover os conglomerados mucosos». (38).

6. Interromper precocemente o tratamento. Não se deve suspender a medicação antes de decorrerem no mínimo 24 horas assintomáticas.

RESUMO: O autor revisa os aspectos fisiológicos da musculatura lisa das vias aéreas e caracteriza a asma brônquica como sua principal disfunção. Situa a condição dentro

do conceito das doenças bronco-pulmonares obstrutivas crônicas. Dá ênfase especial ao papel desempenhado pelo desequilíbrio entre o sistema beta-adrenérgico, a estimulação parassimpática e o efeito dos mediadores farmacológicos liberados durante a crise asmática, citando a hipótese da deficiência da adenileicase como um conceito promissor no entendimento de sua etiopatogenia. Com base no reconhecimento dos fatores que condicionam a asma brônquica, e muito especialmente valorizando a alergia entre os inúmeros estímulos capazes de suscitar a hiper-responsividade brônquica, enumera os principais recursos terapêuticos utilizados, na época atual, no tratamento etiológico e sintomático da condição. Procede, finalmente, com esse objetivo, a uma revisão de atualização quanto ao emprego de corticosteróides, do dissódio-cromoglicato e do salbutamol, recursos estes que ou constituem aquisições recentes no setor, ou tiveram suas indicações reformuladas nos últimos anos.

SUMMARY: The Author reviews the physiologic aspects of the smooth muscle of the airways and characterizes the Bronchial Asthma as its main dysfunction. Localizes the condition in the concept of the Chronic Obstructive Bronchopulmonary Diseases. He gives special attention to the role of the unbalance between

the Beta-adrenergic system, the parasympathetic stimulation and the effect of the pharmacologic mediators liberated during the asthmatic crisis, mentioning the hypothesis of the deficiency of adenyleicase as a promising concept on the understanding of its pathogenesis. With basis on the recognition of the factors that condition the Bronchial Asthma, and very specially emphasizing the allergy among the countless stimuli able to stir up the bronchial hyperresponsivity, enumerates the main therapeutic resorts utilized, nowadays, in the etiologic and symptomatic treatment of the disorder. He proceeds finally, with this purpose an actualization revision of the use of corticosteroids, of dissodium-cromoglycate and salbutamol, which either have been recently introduced or had their indications modified in the last years.

O autor expressa seu agradecimento ao Dr. Neil Pride, do «Hammersmith Hospital» de Londres, pela permissão dada para a utilização, adaptada, de algumas das ilustrações (figuras 3, 5 e 6), por ele projetadas em conferência pronunciada na sede da AMRIGS, nesta capital, em julho de 1971 (Ciclo de Conferências sobre Doença Bronco-Pulmonar Obstrutiva Crônica). Agradece outrossim ao trabalho artístico dos funcionários Edison Abreu e Leila Maria Carvalho.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — ALTOUNYAN, R.E.C. Inhibition of experimental asthma by new compound disodium cromoglycate «Intal». *Acta Allergologica*, 22: 387-95, 1967.

- 2 — ASMA brônquica, o que se pode esperar do futuro. *Atualidades Médicas*, 7(8):64-73, nov. 15, 1971.
- 3 — BEESON, Paul B. & McDERMOTT, Walsh ed. *Cecil-Loeb textbook of medicine*. 13.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1971. 1923p.
- 4 — BROCKLEHUSRT, W.E. «Pharmacological mediators of hipersensitivity reactions.» In: GELL, P.G.H. & COOMS, R.R.A. *Clinical aspects of immunology*. Oxford, Blackwell, 1963. cap. 15, p.360-81.
- 5 — CABEZAS, G.A.; GRAF, P.D.; NADEL, J.A. Sympathetic versus parasympathetic nervous regulation of airways in dogs. *Journal Applied Physiology*, 31:651-5, 1971.
- 6 — CROFTON, J. & DOUGLAS, A. *Respiratory diseases*. Philadelphia, Davis, 1969. 678p.
- 7 — DEAMER, William C. Injection therapy for asthma and allergic rhinitis. *The Pediatric Clinics of North America*, 16(1):243-55, Feb. 1969.
- 8 — FALLIERS, Constantine J. Cromolyn Sodium (disodium cromoglycate) *The Journal of Allergy*, 47(5):298-305, May 1971.
- 9 — FRASER, R.G. & PARÉ, J.A.P. «Diseases of the airways.» In: ... *Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1970. cap. 13, p.966-1051.
- 10 — HEAF, P.J.D. Advances in the treatment of respiratory disorders. *The practitioner*, 203(1216):453-8, Oct. 1969.
- 11 — HEIMLICH, Ernest M. Asthmatic hyperresponsiveness. *The Pediatric Clinics of North America*, 16(1):149-58, Feb. 1969.
- 12 — HUGHES, D.T.D. Advances in asthma; pulmonary function tests in diagnosis and management. *British Medical Journal*, 4(5679):356-9, Nov. 1969.
- 13 — KENNEDY, M.C.S. & THURSBY-PELHAM, D.C. Cortisone in treatment of children with chronic asthma. *British Medical Journal*, 1(4982):1511-5, June 30, 1956.
- 14 — LANDS, A.M. et alii. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214:597-8, 1967.
- 15 — LEIGH, D. & MARLEY, E. *Bronchial asthma: a genetic population a psychiatric study*. Oxford, Pergamon Press, 1967. 192p.
- 16 — LITTEr, Manuel. «Histamina y antihistaminicos» In: ... *Farmacología*. 3.ed. Buenos Aires, «El Ateneo», 1964. cap. 19, p.432-51.
- 17 — LOWRY, R.C. et alii. Intermittent corticotrophin treatment: ventilatory tests in asthmatic subjects. *British Medical Journal*, 4:455-6, Nov. 22, 1969.
- 18 — MALLÉN, M.S. Treatment of intractable asthma with Diethylcarbamazine citrate. *Annals of Allergy*, 23:534-7, 1965.
- 19 — MARSH, B.T. *INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SALBUTAMOL*. 1970. Londres, Glaxo International Ltda. 1970. 10p.
- 20 — MEAD, Jere et alii. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *Journal Applied Physiology*, 22:95-108, 1967.
- 21 — MESSER, J.W.; PETERS, G.A.; BENNETT, W.A. Causes of death and pathologic findings in 304 cases of bronchial asthma. *Diseases of the Chest*, 38:616-24, Dec. 1960.
- 22 — MIDDLETON, Jr., Elliott. The Anatomical and biochemical basis of bronchial obstruction in asthma. *Annals of Internal Medicine*, 63(4):695-714, Oct. 1965.
- 23 — MITCHELL, R.S. Differentiation of chronic lung diseases. *Hospital Practice*, 5(4):46-57, April 1970.

- 24 — NATIONAL TUBERCULOSIS ASSOCIATION. Chronic obstructive pulmonary disease; a manual for physicians. New York, 1967.
- 25 — NEDER, Jr., George A. et alii. Death in status asthmaticus; role of sedation. *Diseases of the Chest*, 44(3):263-7, Sept. 1963.
- 26 — NELSON, Waldo E. ed. *Textbook of pediatrics*. 9.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1969. 1599p.
- 27 — OBSTRUCTIVE disease of the airways. *The New England Journal of Medicine*, 278(25):1398-9, June 20, 1968 [Editorials]
- 28 — OLGIVIE, A.G. Asthma: a study in prognosis of 1.000 patients. *Thorax*, 17(3):183-9, Sept. 1962.
- 29 — ORANGE, R.F.; VALENTINE, M.D.; et alii. Inhibition of release of slow-reacting substance of anaphylaxis in rat with diethylcarbamazine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 127:127-32, 1968. apud. SCHWARTZ, Robert S. Therapeutic strategy in clinical immunology. *The New England Journal of Medicine*, 280:367-74, 1969.
- 30 — PALOMBINI, Bruno Carlos. Estados de mal asmático; conceituação e tratamento. *Revista de Medicina atm.*, 7:53-66, 1972.
- 31 — PALOMBINI, Bruno Carlos & COBURN, R.F. Control of the compressibility of the canine tracheas. *Respiration Physiology*, 1972 [No prelo]
- 32 — PARISH, W.E. & PEPYS, J. «Allergic reactions in the lung» In: GELL, P.G.H. & COOBS, R.R.A. *Clinical aspects of immunology*. Oxford, Blackwell, 1963. cap.17, p.390-422.
- 33 — PEPYS, J. et alii. Inhibitory effects of disodium cromoglycate on allergen-inhalation tests. *The Lancet*, 2(7560):134-7, July 20, 1968.
- 34 — PRIDE, N.B. Advances in asthma; treatment. *British Medical Journal*, 4(5679):359-61, Nov. 8, 1969.
- 35 — PROGRESS in asthma. *The Lancet*, 2(7560):160-2, July 20, 1968. [Leading Articles]
- 36 — RACKEMANN, F.M. A Working classification of asthma. *The American Journal of Medicine*, 3:601-6, Nov. 1947.
- 37 — RICHARDS, Warren & SIEGEL, Sheldon C. Status asthmaticus. *The Pediatric Clinics of North America*, 16(1):9-29, Feb. 1969.
- 38 — RIDING, W.D. et alii. A Comparison of the cardiorespiratory effects of salbutamol and isoproterenol-phenylephrine aerosols in asthma. *American Review of respiratory disease*, 104(5):688-93, Nov. 1971.
- 39 — ROSS, B.B.; GRAMIAK, R.; RAHN, N. Physical dynamics of the cough mechanism. *Journal Applied Physiology*, 8:264-8, 1955.
- 40 — STRICK, Lawrence. Breathing and physical fitness exercises for asthmatic children. *The Pediatric Clinics of North America*, 16(1):31-42, Feb. 1969.
- 41 — SZENTIVANYI, A. The Biochemical pharmacology of adrenergic action as related to the pathogenesis of bronchial asthma. *Annals of Allergy*, 24:253-68, 1966.
- 42 — SYSTEMIC corticosteroid therapy. *British Medical Journal*, 4:92-4, Oct. 11, 1969 [Today's drugs]
- 43 — TURNER-WARWICK, M. Advances in asthma; Hypersensitivity mechanisms. *British Medical Journal*, 4(5679):355-6, Nov. 8, 1969.
- 44 — WALSH, Sadie D. & GRANT, I.W.B. Corticosteroid in treatment of chronic asthma. *British Medical Journal*, 2(5517):796-802, 1966.
- 45 — WILLIAMS, D.A. & LEOPOLD, J.G. Death from bronchial asthma. *Acta Allergologica*, 14(1-2):83-98, 1959.