

Artigo original

Medicação anti-inflamatória alternativa aos glicocorticóides para o tratamento da asma: papel dos modificadores de leucotrienos, estabilizadores de mastócitos e outras perspectivas

Anti-inflammatory medication beyond glucocorticoids for asthma therapy: role of leukotriene modifiers, mast cell stabilizers and other perspectives

Priscilla Christina Olsen, Marco Aurélio Martins¹

RESUMO

A inalação de agentes anti-inflamatórios esteroidais, administrados isoladamente ou combinados a agonistas β_2 -adrenérgicos de longa duração, é a melhor opção disponível para o controle farmacológico da asma, embora efeitos adversos e resistência aos glicocorticóides limitem seu benefício. Inibidores da síntese de leucotrienos, antagonistas do receptor CysLT1 e estabilizadores de mastócitos têm sido empregados, como monoterapias alternativas, no tratamento da asma branda e moderada, porém sem a mesma eficácia dos anti-inflamatórios esteroidais. Há evidências de que a combinação do antagonista CysLT1 e glicocorticóide inalado seja eficaz no tratamento de asmáticos graves, com diminuição da dosagem do agente esteroidal. Inibidores da enzima fosfodiesterase 4, bem como lidocaína e análogos não anestésicos da lidocaína, têm igualmente atraído atenção como opções terapêuticas no controle da asma. Esta revisão analisa avanços recentes no campo das alternativas ao uso dos glicocorticóides para regulação anti-inflamatória da asma.

Descritores: Asma; Inflamação alérgica; modificadores de leucotrienos; inibidores de fosfodiesterase; anestésicos locais; estabilizadores de mastócitos.

ABSTRACT

Inhalation of steroidal anti-inflammatory agents, alone or in combination with long-acting β_2 -adrenergic agonists is the best asthma therapy available so far, though side effects and steroid-resistance may limit their benefits. Leukotriene synthesis inhibitors, CysLT1 receptor antagonists and mast cell stabilizers have been employed, as monotherapy, for the treatment of mild and moderate asthma, but they are less effective as compared to steroidal anti-inflammatory drugs. Evidence indicates that the combination of CysLT1 receptor antagonists and inhaled glucocorticoid can improve severe asthma control, and enables the steroid dose to be reduced keeping similar efficacy. Phosphodiesterase 4 inhibitors as well as lidocaine and non-anesthetic lidocaine analogs have also attracted interest as putative alternatives for the treatment of asthma. This review addresses recent advances in the anti-inflammatory asthma therapy beyond steroids.

Keywords: Asthma; Allergic inflammation; leukotriene modifiers; phosphodiesterase inhibitors; local anesthetics; mast cell stabilizers.

1. Laboratório de Inflamação, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Correspondence to: Marco Aurélio Martins, PhD. Laboratório de Inflamação, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Av. Brasil, 4365, Manguinhos, CEP. 21045-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: + 55 21 25730844, Fax: + 55 21 25587382. E-mail: mmartins@ioc.fiocruz.br.

INTRODUÇÃO

A asma é uma inflamação crônica das vias aéreas pulmonares desencadeada por fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos (1,2). A doença é dirigida por uma resposta imune de perfil T_H2 , associada à infiltração da mucosa bronquial por células inflamatórias, com destaque para os eosinófilos, as células $T CD4^+$ e, nos casos mais graves, também para os neutrófilos. A hiperreatividade brônquica inespecífica e episódios recorrentes de falta de ar, sibilos e tosse constituem os principais sintomas da asma, que atinge pessoas de todas as faixas etárias e pode ser fatal (1,3,4). Há 20 milhões de asmáticos no Brasil com cerca de 2160 mortes sendo registradas anualmente. A inflamação das vias aéreas é central na patogênese da asma. O processo é marcado por produção aumentada de IgE, ativação mastocitária e uma polarização da resposta T_H2 , com elevação nos níveis das citocinas IL-4, IL-5, IL-13, quimiocinas, além de outros mediadores pró-inflamatórios, incluindo leucotrienos, histamina e neuropeptídeos (1,5). O remodelamento das vias aéreas e a produção exacerbada de muco são alterações que se correlacionam fortemente com a gravidade da doença. O espessamento da parede das vias aéreas pode chegar a 300% causando substancial redução do diâmetro do lúmen e do fluxo aéreo (1,2).

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA ASMA

A asma é, portanto, uma síndrome complexa e heterogênea, não apenas porque envolve a participação de vários mediadores e células, mas também devido a diferenças de susceptibilidade genética e fatores ambientais que efetivamente contribuem para a manifestação dos múltiplos fenótipos notados nesses pacientes (1,6). Talvez por isso, novas opções terapêuticas direcionadas ao bloqueio específico de um único tipo celular, ou mediador inflamatório, tenham frequentemente apresentado efeitos clínicos pouco satisfatórios (1). A terapia atual essencialmente controla os sintomas da doença, inibindo a inflamação e relaxando a musculatura lisa das vias aéreas. A relevância da inflamação das vias aéreas na asma fica evidente na marcada capacidade antiastmática dos agentes anti-inflamatórios esteroidais. A inalação do glicocorticóide combinado ao agonista β_2 -adrenérgico de longa duração é, sem dúvida, o tratamento mais eficaz no controle farmacológico da asma branda, moderada ou grave. A grande maioria dos asmáticos responde bem a essa terapia, embora cerca de 5% deles necessite de tratamentos adicionais e prolongados com glicocorticóides orais, o que aumenta sensivelmente os riscos de efeitos adversos. Ademais, uma parcela desses pacientes é completamente resistente aos glicocorticóides, fazendo urgente a necessidade de se buscar alternativas terapêuticas que possam ser mais eficazes e mais seguras (1,7,8).

MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS

Os leucotrienos (LTs) constituem uma família de mediadores lipídicos pró-inflamatórios que são formados por leucócitos e células estruturais, a partir do ácido araquidônico livre, por ação da enzima 5-lipoxigenase (5-LO) (9,10). Os cisteinil-LTs C4, D4 e E4 induzem broncoconstrição, inflamação, remodelamento, produção de muco e hiperreatividade de vias aéreas. Eles exercem suas ações através da ligação a dois receptores acoplados à proteína G denominados CysLT1 e CysLT2, sendo o primeiro responsável, em grande parte, pelas ações dos cisteinil-LTs observadas na asma. Já o LTB4 tem sido reconhecido por sua potente ação quimiotática e ativadora de neutrófilos, sem significativo efeito sobre a função pulmonar quando inalado em asmáticos. O LTB4 também age via ativação de receptores acoplados à proteína G, denominados BLT1 e BLT2, expressos na membrana celular. Os níveis de LTB4 estão aumentados na asma, mas o papel desse mediador parece menos importante, visto que o antagonista BLT1 LY293111 inibiu o acúmulo de neutrófilos nas vias aéreas de pacientes asmáticos, sem modificar os sintomas clínicos da doença.

O receptor CysLT1 medeia a contração das células musculares lisas das vias aéreas, o extravasamento plasmático e a secreção de muco associados ao quadro asmático (11). Os antagonistas do receptor CysLT1 incluindo montelukast, pranlukast e zafirlukast, bem como o inibidor da síntese de leucotrienos, zileuton, são medicamentos eficazes na inibição da broncoconstrição e hiperresponsividade induzidas pelo desafio alérgico (9). A adição dos anti-LTs à terapia com glicocorticóides inalados promove uma melhora dos sintomas dos pacientes asmáticos e reduz a dose de glicocorticóide necessária para controlar a doença (9). Os anti-LTs funcionam por via oral e apresentam poucos efeitos adversos, facilitando a aderência dos pacientes ao tratamento. Apesar do relativo sucesso clínico na asma, os anti-LTs são reconhecidamente menos eficientes e mais caros do que o tratamento com glicocorticóides inalados (12). Além disso, nota-se uma grande variabilidade na resposta dos pacientes aos modificadores de LTs. Há evidências recentes de que esse fato está associado à diversidade genética nas enzimas e proteínas transportadoras, implicadas na síntese dos leucotrienos, abrindo perspectiva para uma abordagem terapêutica mais personalizada no futuro próximo (10).

INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE (PDE)

A fosfodiesterase nucleotídica cíclica (PDE) constitui um grupo de enzimas envolvidas na clivagem de ligações fosfodiéster dos mensageiros secundários AMPc e GMPc, levando a degradação desses compostos. O aumento da concentração intracelular de AMPc está relacionado com a redução da ativação de células inflamatórias e células residentes do pulmão. Sendo

assim, o uso de inibidores de PDE pode ser uma alternativa interessante para tratar a inflamação pulmonar (13). Há atualmente 11 famílias de PDE descritas, e aproximadamente 21 isoformas, as quais diferem estruturalmente, na sua distribuição nos tecidos e células, na seletividade do inibidor e na especificidade do substrato (14).

As metilxantinas, como a teofilina, são inibidores fracos e não seletivos de PDE3 e PDE4, que vêm sendo utilizadas há mais de 75 anos no tratamento da asma e de doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC). A teofilina é reconhecida por sua potente ação broncodilatadora que resulta do aumento dos níveis de AMPc na célula muscular. Em concentrações terapêuticas, esta substância possui também ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras, inibindo a liberação de mediadores pró-inflamatórios por leucócitos e induzindo a apoptose de eosinófilos e neutrófilos (1). A vantagem da teofilina é que sua administração pode ser feita pela via oral, facilitando a aderência do paciente à terapia. Entretanto, a estreita margem terapêutica e a alta frequência de efeitos colaterais, como náuseas, anorexia, vômitos e arritmia cardíaca desestimulam sua aplicação clínica. Recentemente, observou-se que a teofilina, administrada em baixas concentrações, reativa a histona desacetilase 2 (HDAC2), uma enzima nuclear envolvida no desligamento de genes pró-inflamatórias ativadas, e que medeia em parte as ações anti-inflamatórias dos glicocorticóides (15). A suplementação com teofilina em baixas doses reverte quadros de resistência a glicocorticóides, contribuindo para aumentar a eficácia desse medicamento em pacientes com asma de difícil tratamento. Esse efeito da teofilina não está relacionado ao bloqueio de enzimas do tipo PDE nem de receptores de adenosina (15).

Em função da sua ampla distribuição em células do sistema imune, a PDE4 é considerada um alvo terapêutico seletivo e importante no controle de doenças inflamatórias pulmonares crônicas. Os inibidores de PDE4 têm efeitos anti-inflamatórios através da inibição de células T, eosinófilos, mastócitos, células musculares lisas das vias aéreas, células epiteliais e nervosas, e funcionam em modelos experimentais de asma (6). O roflumilast, um inibidor de PDE4 administrado por via oral, é capaz de inibir características importantes na asma, como o recrutamento de eosinófilos e a hiperreatividade brônquica. No entanto, suas ações farmacológicas incluem efeitos adversos como náusea, dor de cabeça e diarreia, que limitam sua utilização (6).

ESTABILIZADORES DE MASTÓCITOS

O efeito anti-inflamatório do cromoglicato de sódio está associado com a sua ação direta sobre mastócitos, impedindo a liberação de histamina e de outros mediadores inflamatórios, incluindo eicosanóides. O mecanismo de ação do cromoglicato de sódio e da substância relacionada, nedocromil sódico, ainda é

pouco conhecido, mas parece improvável que o efeito antiasmático observado para esta classe de agentes tenha o mastócito como único alvo (16).

O tratamento com cromoglicato de sódio inibe a inflamação e os mecanismos neurogênicos associados à hiperreatividade das vias aéreas na asma, provavelmente devido à depressão de reflexos neuronais (17). Os efeitos colaterais do cromoglicato de sódio são reduzidos, sendo restritos à irritação das vias aéreas superiores. Contudo, sua eficiência é considerada menor do que aquela obtida com baixas doses de glicocorticóides inalados, provavelmente devido ao reduzido tempo de ação dessas substâncias. Devido ao seu curto tempo de ação, as cromonas inaladas devem ser administradas quatro vezes ao dia, um regime inconveniente sobretudo para o tratamento de longo prazo (16).

LIDOCAÍNA

Em um estudo de quantificação de citocinas pró-eosinofílicas no lavado broncoalveolar de asmáticos, Ohnishi e colaboradores (18) descobriram, por acaso, que a lidocaína (utilizada como anestésico local no procedimento de lavagem broncoalveolar) tem a capacidade de inibir a função e sobrevivência de eosinófilos. A observação de que a lidocaína, tal qual agentes glicocorticóides, induz a apoptose de eosinófilos estimulou investigações acerca do potencial uso de lidocaína na terapia da asma. Vários estudos confirmaram a capacidade da lidocaína inalada de controlar sintomas e reduzir a necessidade do glicocorticóide oral em pacientes de asma moderada e grave (18-22). A lidocaína mostrou eficácia no tratamento de paciente grávida com asma grave, inteiramente refratária à terapia com medicação convencional, incluindo glicocorticóide intravenoso, agonista β_2 -adrenérgico, agente anti-colinérgico, teofilina e antagonista de receptor CysLT1, sugerindo que a inalação combinada de lidocaína e agonista β_2 -adrenérgico seja uma opção diferenciada para o controle da asma de difícil tratamento (23). Entretanto, os achados nesse campo são ainda controversos (24). Ademais, há evidências de que a monoterapia com lidocaína induz broncoconstrição inicial em alguns pacientes, o que pode ser de grande risco, especialmente em asmáticos graves. O mecanismo dessa ação é pouco compreendido, mas parece fortemente associado à atividade anestésica local da lidocaína (25).

POTENCIAL ANTIASMÁTICO DE NOVOS ANÁLOGOS NÃO ANESTÉSICOS DE LIDOCAÍNA

Qual seria a importância da ação anestésica no efeito antiasmático da lidocaína? Na pista de estudos anteriores que indicavam a clara dissociação entre a potência anestésica e a propriedade broncodilatadora de agentes anestésicos locais, nosso grupo na FIOCRUZ planejou e sintetizou análogos estruturais da lidocaína, buscando identificar substâncias ativas no controle da asma, mas sem ação anestésica local. Tais

estudos, de fato, resultaram na identificação de uma nova série de análogos marcados por substancial redução da atividade anestésica local, sem prejuízo para as propriedades antiasmáticas, como atestado por ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* (26-29). Os achados demonstraram a clara dissociação entre a ação anestésica e a atividade anti-inflamatória/broncodilatadora da lidocaína, reforçando a perspectiva de que análogos não anestésicos possam ganhar aplicabilidade terapêutica dentro do arsenal antiasmático. O composto mais promissor da série, denominado JMF2-1, previne sinais cardinais da asma, incluindo inflamação eosinofílica e hiperreatividade pulmonar, via inibição da função e sobrevivência de células T (28). Vale ressaltar que as propriedades anti-inflamatória e antiespasmódica de JMF2-1 estão associadas ao aumento dos níveis intracelulares de AMPc em células-alvo, como pode ser demonstrado em linfócitos T e células musculares lisas das vias aéreas (29).

CONCLUSÃO

Os glicocorticóides inalados são muito eficazes na asma devido ao seu amplo espectro de atividades anti-inflamatórias, e não tem sido tarefa trivial o desenvolvimento de novas terapias com efetividade comparável àquela dos agentes esteroidais. Entretanto, uma parcela minoritária dos asmáticos permanece refratária a este tratamento, desafiando clínicos e cientistas a buscarem alternativas terapêuticas que

possam controlar com segurança todos os fenótipos da doença. Há hoje expectativas positivas quanto a possibilidade de otimizar-se a terapia anti-inflamatória na asma. Uma das apostas é a reversão do estado de resistência ao glicocorticóide, utilizando baixas concentrações de teofilina como tratamento suplementar. Esta ação da teofilina independe do bloqueio de fosfodiesterase ou do receptor de adenosina, e está associada à reativação da enzima HDAC2, fortemente comprometida por estresse oxidativo na resistência a corticóides. Os modificadores de leucotrienos podem apresentar atividade comparável a dos glicocorticóides, a exemplo do que ocorre na asma desencadeada por exercício, com a vantagem dos baixos efeitos adversos e de poderem ser administrados oralmente. Entretanto, há uma substancial heterogeneidade na responsividade clínica dos pacientes, que está relacionada a variações genéticas nas enzimas e proteínas transportadoras, ligadas à síntese dos leucotrienos. Por outro lado, há esperanças também no controle da asma feito com base na inibição mais seletiva da PDE4, embora persista o desafio de superar-se os sérios efeitos adversos que parecem inerentes ao bloqueio dessa enzima. Por último, evidências pré-clínicas indicam que a inalação do derivado JMF2-1 é também uma perspectiva promissora de tratamento, pois através dele é possível atingir os efeitos anti-inflamatório e broncodilatador da lidocaína sem o indesejável efeito anestésico (Figura 1).

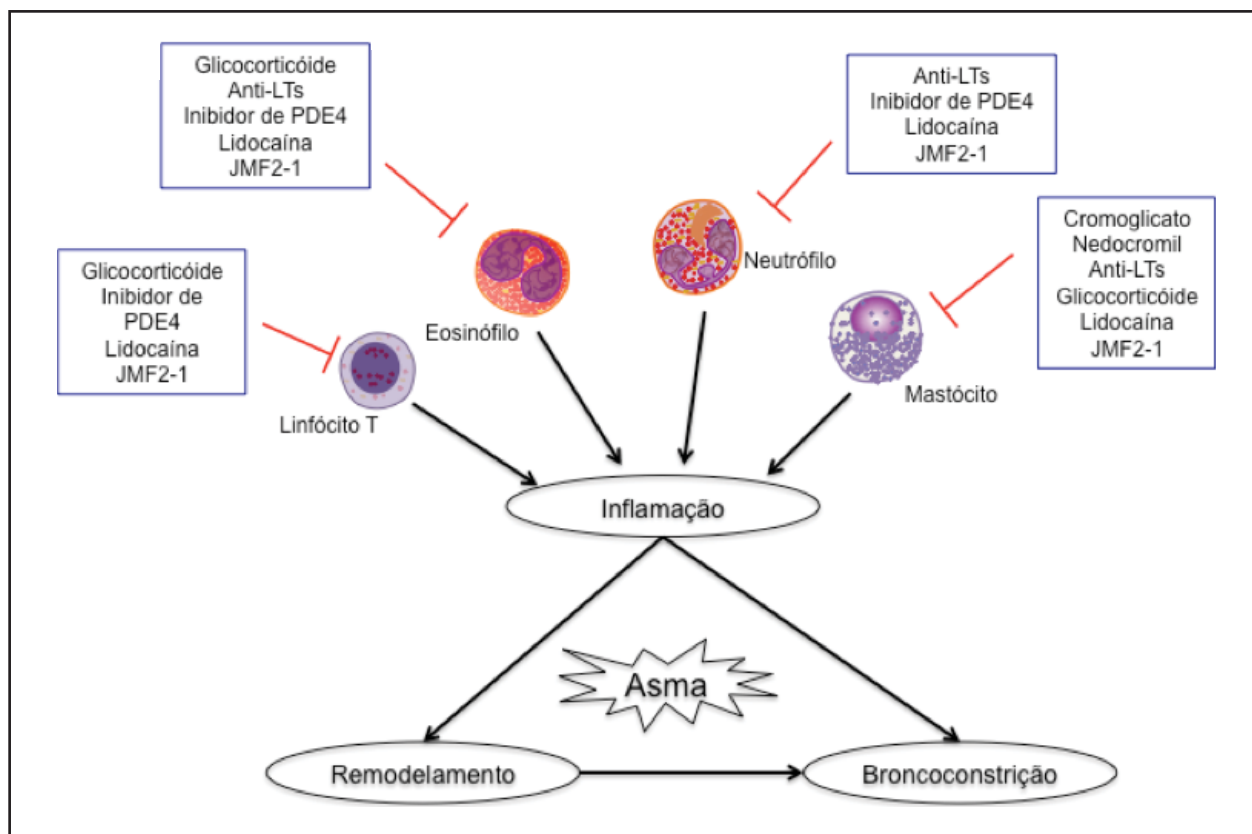


Figura 1: Esquema simplificado dos principais agentes anti-inflamatórios e alvos celulares na asma.

REFERÊNCIAS

- Barnes PJ: Biochemical basis of asthma therapy. *J Biol Chem* 2011; 286: 32899-905
- Lemanske RF, Jr., Busse WW: Asthma: Clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S95-102
- Szeffler SJ, Dakhama A: New insights into asthma pathogenesis and treatment. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 801-7
- Bosnjak B, Stelzmueller B, Erb KJ, Epstein MM: Treatment of allergic asthma: modulation of Th2 cells and their responses. *Respir Res* 2011; 12: 114
- Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE: A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 439-50
- Barnes PJ: New therapies for asthma: Is there any progress? *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 335-43
- Montuschi P, Barnes PJ: New perspectives in pharmacological treatment of mild persistent asthma. *Drug Discovery Today* 2011; 16: 1084-92
- Barnes PJ: Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 29-43
- Montuschi P, Peters-Golden ML: Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1732-41
- Hallstrand TS, Henderson WR, Jr.: An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 60-6
- Scow DT, Luttermoser GK, Dickerson KS: Leukotriene inhibitors in the treatment of allergy and asthma. *Am Fam Physician* 2007; 75: 65-70
- Barnes PJ: New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 831-44
- Spina D: PDE4 inhibitors: current status. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 308-15
- Houslay MD, Schafer P, Zhang KY: Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today* 2005; 10: 1503-19
- Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, Lafferty J, Chaudhuri R, Braganza G, Adcock IM, Barnes PJ, Wood S, Thomson NC: Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009; 33: 1010-7
- Yazid S, Solito E, Christian H, McArthur S, Goulding N, Flower R: Cromoglycate drugs suppress eicosanoid generation in U937 cells by promoting the release of Anx-A1. *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 1814-26
- Storms W, Kaliner MA: Cromolyn sodium: fitting an old friend into current asthma treatment. *J Asthma* 2005; 42: 79-89
- Ohnishi T, Kita H, Mayeno AN, Okada S, Sur S, Broide DH, Gleich GJ: Lidocaine in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) is an inhibitor of eosinophil-active cytokines. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 325-31
- Okada S, Hagan JB, Kato M, Bankers-Fulbright JL, Hunt LW, Gleich GJ, Kita H: Lidocaine and its analogues inhibit IL-5-mediated survival and activation of human eosinophils. *J Immunol* 1998; 160: 4010-7
- Decco ML, Neeno TA, Hunt LW, O'Connell EJ, Yunginger JW, Sachs MI: Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: A pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 29-32
- Tanaka A, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Matsuo H, Okada S, Tasaki T, Adachi M: Inhibitory effect of lidocaine on T cells from patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 485-90
- Hunt LW, Frigas E, Butterfield JH, Kita H, Blomgren J, Dunnette SL, Offord KP, Gleich GJ: Treatment of asthma with nebulized lidocaine: A randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 853-9
- Saito K, Sato N, Shimono N, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M: A pregnant woman with severe asthma effectively treated by inhalational lidocaine therapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006; 44: 828-32
- Abuan T, Yeager M, Montgomery AB: Inhaled lidocaine for the treatment of asthma: Lack of efficacy in two double-blind, randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 381-8
- Groeben H, Grosswendt T, Silvanus MT, Pavlakovic G, Peters J: Airway anesthesia alone does not explain attenuation of histamine-induced bronchospasm by local anesthetics: A comparison of lidocaine, ropivacaine, and dyclonine. *Anesthesiology* 2001; 94: 423-8
- da Costa JC, Olsen PC, de Azeredo Siqueira R, de Frias Carvalho V, Serra MF, Alves LA, Faria RX, Xisto DG, Rocco PR, Cordeiro RS, Rodrigues ESPM, Martins MA: JMF2-1, a lidocaine derivative acting on airways spasm and lung allergic inflammation in rats. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 219-25
- Costa JC, Neves JS, de Souza MV, Siqueira RA, Romeiro NC, Boechat N, e Silva PM, Martins MA: Synthesis and antispasmodic activity of lidocaine derivatives endowed with reduced local anesthetic action. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 1162-6
- Olsen PC, Ferreira TP, Serra MF, Farias-Filho FA, Fonseca BP, Viola JP, Cordeiro RS, Silva PM, Costa JC, Martins MA: Lidocaine-derivative JMF2-1 prevents ovalbumin-induced airway inflammation by regulating the function and survival of T cells. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 250-9
- Olsen PC, Coelho LP, da Costa JC, Cordeiro RS, Silva PM, Martins MA: Two for one: Cyclic AMP mediates the anti-inflammatory and anti-spasmodic properties of the non-anesthetic lidocaine analog JMF2-1. *Eur J Pharmacol* 2012; 680: 102-107