



ASMA NÃO CONTROLADA: QUAL É O MELHOR MEDICAMENTO PARA MIM?

Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362 (11): 975-85. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/362/11/975> [acedido em 23/03/2010]

A asma não controlada é comum nas crianças medicadas com corticosteróides inalados em baixa dose. Os

objectivos deste estudo foram determinar: 1) a frequência de respostas diferenciais a três acréscimos te-



rapêuticos distintos; 2) a probabilidade de cada fármaco conseguir a melhor resposta; 3) as características da criança que predigam melhor ou pior resposta aos fármacos.

Métodos

Realizou-se um ensaio de *cross-over*, aleatorizado, duplamente cego, durante 48 semanas. Incluíram-se crianças dos 6 aos 17 anos com asma ligeira a moderada, mal controlada com 100mg de fluticasona inalada, duas vezes por dia (bid). Foram divididas em três grupos e cada grupo fez três ciclos de 16 semanas de tratamento com: 100+150 mg de fluticasona bid (acréscimo de corticosteróide inalado), 100 mg de fluticasona bid mais 50 mg de salmeterol bid (acréscimo de beta-agonista de longa acção inalado) ou 100mg de fluticasona bid mais 5-10 mg de montelucaste por dia (acréscimo de antagonista dos receptores dos leucotrienos, *per os*). Concomitantemente com cada terapêutica, foram usados comprimidos e inaladores com placebo, para ocultação. Cada criança recebeu um plano de acção nas exacerbações.

Foram feitas avaliações clínicas de quatro em quatro semanas, onde foram utilizados o *Childhood Asthma Control Test* e a espirometria, entre outros.

O *outcome* primário foi a resposta diferencial a cada um dos três acréscimos terapêuticos, usando como critérios a necessidade de fazer prednisolona oral, o número de dias com controlo de asma e os valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo. Analisou-se também o valor preditivo de algumas características iniciais das crianças, na resposta a cada fármaco.

Resultados

Foram aleatorizadas 182 crianças, das quais 157 cumpriram os 48 meses do estudo. Encontrou-se uma resposta diferencial à terapêutica em 98% das crianças. A proporção de crianças com resposta favorável ao beta-agonista de longa acção foi superior ao antagonista dos receptores dos leucotrienos (52% *vs.* 34%, $p=0,02$) e ao corticosteróide inalado (54% *vs.* 32%, $p=0,004$). Deste modo, foi mais provável que o beta-agonista de longa acção proporcionasse uma melhor resposta, comparando com o antagonista dos receptores dos leucotrienos ($p=0,004$) e o corticosteróide ina-

lado ($p=0,002$). As respostas ao antagonista dos receptores dos leucotrienos e ao corticosteróide inalado foram semelhantes.

Pontuações mais elevadas no *Childhood Asthma Control Test* e a ausência de eczema predisseram uma maior probabilidade de melhor resposta ao beta-agonista de longa acção ($p=0,009$ e $p=0,006$). Pacientes hispânicos e caucasianos não-hispânicos tiveram maior probabilidade de melhor resposta ao beta-agonista de longa acção e menor com o corticosteróide inalado; pacientes de raça negra tiveram igual probabilidade de melhor resposta com o beta-agonista de longa acção ou com o corticosteróide inalado e menor com o antagonista dos receptores dos leucotrienos ($p=0,005$).

Os padrões de resposta diferencial não foram predizíveis a partir de outras variáveis estudadas. Durante o estudo ocorreram 120 exacerbações da asma.

Discussão

O estudo sugere um efeito de *plateau* dos corticosteróides inalados em baixa dose em muitas crianças, bem como a necessidade de associar um outro fármaco para atingir o controlo da asma. O acréscimo de beta-agonista de longa acção teve maior probabilidade de controlar melhor a asma; no entanto, algumas crianças têm melhor resposta a uma das outras terapêuticas. Tal como neste estudo, outros encontraram respostas diferenciais à terapêutica relacionadas com a raça e etnia. O valor preditivo de outras características pode ter sido mascarado pela utilização do corticosteróide inalado nas primeiras semanas do estudo.

Apesar do bom controlo da asma nos vários grupos em estudo, nenhuma terapêutica preveniu completamente as exacerbações da asma.

Em conclusão, este estudo demonstrou que a maioria das crianças tem resposta diferencial às terapêuticas de segunda linha da asma e encontrou alguns preditores dessa resposta (raça/etnia, ausência de eczema e controlo da asma avaliado pelo *Childhood Asthma Control Test*). Apesar de ser mais provável que o beta-agonista de longa acção proporcione uma melhor resposta, muitas crianças respondem melhor ao acréscimo de corticosteróides inalados ou antagonista dos receptores dos leucotrienos, pelo que é necessário monitorizar e ajustar regularmente a terapêutica.

Comentário

Este estudo mostrou que, nas crianças com asma ligeira a moderada não controlada com corticosteróides inalados em baixa dose, é mais provável que o beta-agonista de longa acção proporcione melhor controlo do que o acréscimo de corticosteróide inalado ou o antagonista dos receptores dos leucotrienos. Estas conclusões estão de acordo com estudos anteriores e reflectem-se na maioria das normas de orientação clínica (NOC) para a gestão da asma. Segundo a GINA,¹ os principais benefícios dos corticosteróides inalados, na asma, são atingidos com doses baixas ou moderadas. Quando a asma não está controlada com essas doses, recomendam que se adicione outro controlador, nomeadamente um beta-agonista de longa acção (inalado), por ser mais eficaz que os antagonistas dos receptores dos leucotrienos e ter um bom perfil de segurança.

No entanto, este estudo chama-nos à atenção que qualquer uma das três opções terapêuticas de segunda linha pode ser eficaz na asma ligeira a moderada não controlada. É aqui que está a novidade! As NOC da GINA (entre outras) reconhecem, apenas, que existe uma grande variabilidade individual na resposta aos corticosteróides inalados; esta variabilidade e a habitual baixa adesão terapêutica levam a que muitos indivíduos necessitem de doses mais altas de corticosteróides inalados para atingir todo o potencial terapêutico destes fármacos. Não é feita referência a diferenças individuais na resposta aos beta-agonistas de longa acção ou aos antagonistas dos receptores dos leucotrienos.

A resposta diferencial a fármacos não é habitualmente considerada nos ensaios clínicos dos fármacos, nos quais se baseiam as revisões sistemáticas e as NOC; somos remetidos para resultados de grupos de indivíduos. No entanto, temos a noção que a eficácia e a segurança de um fármaco tomado pelo nosso primeiro doente da manhã podem ser muito diferentes das do segundo ou do terceiro, devido a variações individuais na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos.² Estas variações dependem de: 1) diferenças genéticas interindividuais (a farmacogenética estuda as variações geneticamente determinadas na resposta aos fármacos);³ 2) variações fisiológicas do ciclo de vida; 3) causas e repercussões fisiopatológicas das doenças; 4) aspectos ambientais, como a dieta e as interacções medicamentosas;

5) a adesão a cada um dos fármacos tomados regularmente ou ocasionalmente. Um bom exemplo desta variabilidade individual, para a qual estamos muito sensibilizados, é a anticoagulação oral, que apresenta marcadas diferenças na resposta a um comprimido diário de varfarina (por exemplo) e às múltiplas interacções com alimentos e outros medicamentos.

Este estudo leva-nos a reflectir, essencialmente, sobre o papel das NOC e das evidências científicas na nossa prática clínica. Não devemos ficar satisfeitos com o conhecimento de que um fármaco é mais eficaz e seguro do que outro, mas devemos integrar estes conhecimentos em estudos que investiguem qual a proporção de indivíduos que responde favoravelmente a cada opção terapêutica, e quais as características do indivíduo ou da sua doença que permitam predizer uma resposta mais favorável a um medicamento e menos favorável a outro.

Na ausência de mais estudos que explorem a resposta diferencial às várias opções terapêuticas e seus respectivos preditores, devemos seguir as evidências que temos disponíveis em termos de eficácia dos fármacos em grupos de doentes, mas ter em atenção a experiência de cada indivíduo com cada fármaco. Quando escolhemos uma terapêutica, devemos monitorizar a sua eficácia. Caso a resposta seja insuficiente ou se verifique uma reacção adversa relevante, deve ser feita uma prova terapêutica com outro grupo farmacológico, pois muitos indivíduos têm resposta diferencial às várias opções terapêuticas. Isto é verdade em relação aos fármacos de segunda linha da asma ligeira a moderada, mas provavelmente será também aplicável ao tratamento de outras patologias.

Nuno Florêncio
CS Lumiar – ACES Lisboa Norte

BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative For Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA. Actualizado em 2009. p. 28-40.
2. Leeder JS, Koren G, Aranda JV. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Pharmacoproteomics. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. p. 321.
3. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: Section I - General Principles. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2005. p. 1-117.