

Evidências científicas sobre o uso de Cromonas (Cromoglicatos) no tratamento da Asma

Scientific evidence on the use of Chromones (Cromoglycates) in the treatment of Asthma

DOI:10.34119/bjhrv5n4-047

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Paula Alves Xavier

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Endereço: Rua Dolores de Oliveira, 295, Centro, Matozinhos - Minas Gerais, Brasil
E-mail: paulaax@hotmail.com

Julia Siqueira Carvalho

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Endereço: Rua Jorge Polonil Rosa, 278, Residencial Colina, Timóteo - Minas Gerais, Brasil
E-mail: julia.s.carvalho@hotmail.com

Rafael de Castro Penteado

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Endereço: Rua Deputado Manoel Costa, 56, São Bento, Belo Horizonte - Minas Gerais, Brasil
E-mail: rcpenteadobq@gmail.com

Ezio Falcucci Lemos Filho

Acadêmico do curso de Medicina pelo Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)
Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)
Endereço: Rua dos Aimores, 2162/2201, Lourdes, Belo Horizonte - Minas Gerais, Brasil
E-mail: eziolemos@gmail.com

Raissa Lohayne Pereira

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Endereço: Rua Canaa da Galileia, 415, São Sebastião, Nova Serrana - Minas Gerais, Brasil
E-mail: raissalohayne@icloud.com

Bruna Auta Damasceno de Almeida

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Endereço: Rua Santo Agostinho, 168, Vila Mariana, Governador Valadares - Minas Gerais, Brasil, CEP: 35012-090
E-mail: brunauta@hotmail.com

Luiz André Maciel Marques

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Endereço: Rua Francisco da Veiga, 523, apto 303, Caiçaras, Belo Horizonte - Minas Gerais,
Brasil, CEP: 30720-490
E-mail: luizandremacielmarques@gmail.com

Victor Henrique Gontijo Torres Nunez Campos

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE)
Endereço: Avenida Pereira Teixeira, 601, Apto 104, Ibiapaba, Barbacena - Minas Gerais,
Brasil
E-mail: victor_nunez_campos@hotmail.com

RESUMO

As drogas, cromolína sódica e nedocromil, são comumente agrupadas como cromonas, também chamadas de cromoglicatos. As cromonas são listadas como terapias alternativas de controle inicial para asma leve em diretrizes nacionais e internacionais, embora os glicocorticóides inalatórios sejam os agentes preferidos. A baixa incidência de efeitos colaterais em comparação com os glicocorticóides inalatórios é a principal razão pela qual alguns pacientes preferem os cromonas aos glicocorticóides inalatórios. O cromoglicato e o nedocromil inalados agem prevenindo as respostas asmáticas precoces e tardias aos alérgenos e irritantes inalados, como exercícios físicos e ar frio. Esses agentes podem ser administrados profilaticamente 10 a 15 minutos antes da exposição a um desencadeador de asma conhecido, eles não têm propriedades broncodilatadoras agudas, ao contrário dos beta-agonistas de curta duração. As cromonas também podem ser administradas regularmente como terapia de controle anti-inflamatório na asma persistente leve. As cromonas, embora menos eficazes que os glicocorticóides inalados, são virtualmente desprovidas de efeitos colaterais sistêmicos, eles podem ser agentes controladores alternativos ou aditivos desejáveis em crianças pequenas ou pacientes que não toleram ou não desejam tomar glicocorticóides inalatórios.

Palavras-chave: Asma, corticoide inalatório, Cromonas, tratamento.

ABSTRACT

The drugs, cromolyn sodium and nedocromil, are commonly grouped together as cromones, also called cromoglycates. Chromones are listed as alternative initial control therapies for mild asthma in national and international guidelines, although inhaled glucocorticoids are the preferred agents. The low incidence of side effects compared to inhaled glucocorticoids is the main reason why some patients prefer chromones to inhaled glucocorticoids. Inhaled cromoglycate and nedocromil work by preventing early and late asthmatic responses to inhaled allergens and irritants, such as exercise and cold air. These agents can be administered prophylactically 10 to 15 minutes before exposure to a known asthma trigger, they do not have acute bronchodilatory properties, unlike short-acting beta-agonists. Chromones can also be given regularly as anti-inflammatory control therapy in mild persistent asthma. Chromones, although less effective than inhaled glucocorticoids, are virtually devoid of systemic side effects, they may be alternative controlling agents or desirable additives in young children or patients who cannot tolerate or do not wish to take inhaled glucocorticoids.

Keywords: Asthma, inhaled corticosteroid, Chromones, treatment.

1 INTRODUÇÃO

As drogas, cromolina sódica (ou cromolina) e nedocromil, são comumente agrupadas como cromonas (também chamadas de cromoglicatos). As cromonas são listadas como terapias alternativas de controle inicial para asma leve em diretrizes nacionais e internacionais, embora os glicocorticóides inalatórios (também conhecidos como corticosteróides inalatórios) sejam os agentes preferidos¹. A baixa incidência de efeitos colaterais em comparação com os glicocorticóides inalatórios é a principal razão pela qual alguns pacientes preferem os cromonas aos glicocorticóides inalatórios.

O Cromolyn tornou-se disponível pela primeira vez na década de 1970. Atualmente, a disponibilidade de cromoglicatos varia de um país para outro, devido em parte à necessidade de mudar os propulsores usados nos inaladores dosimetrados de cromoglicato (MDIs)². O propulsor originalmente era um clorofluorcarbono (CFC). Após a adoção do protocolo de Montreal (um acordo internacional para banir os CFCs), foram desenvolvidos inaladores que contêm hidrofluoroalcano (HFA) para alguns medicamentos. As formulações de cromoglicato de HFA estão disponíveis no Reino Unido e um dispositivo Spinhaler está disponível na Austrália, embora nenhum deles seja vendido nos Estados Unidos. Nos Estados Unidos, nem cromoglicato nem nedocromil estão disponíveis em MDIs contendo HFA, e nenhuma formulação de nedocromil é comercializada para asma. Como resultado, as únicas formulações restantes para asma são soluções de cromoglicato (10 mg/mL) para nebulização^{1,2}. No entanto, formulações de inaladores de pó seco para cromoglicato e nedocromil estão disponíveis em outros países.

O presente estudo tem como objetivo revisar a farmacologia e o uso de cromonas no manejo da asma.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma

descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Asthma; Inhaled corticosteroid; Cromones; Treatment. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 12 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1972 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre a farmacologia e o uso de cromonas no manejo da asma.

3 DESENVOLVIMENTO

As cromonas têm efeitos potentes na prevenção de respostas asmáticas precoces e tardias aos alérgenos inalados, como o pólen, e na redução da reatividade das vias aéreas a uma variedade de irritantes inalados, como dióxido de enxofre e ar frio. A hipótese proposta para explicar o mecanismo de ação dos cromossomos envolve dois processos relacionados e possivelmente sequenciais, que atuam na estabilização dos mastócitos das vias aéreas e talvez de outras células inflamatórias².

Em primeiro lugar, as drogas causam a fosforilação de uma proteína semelhante à moesina da membrana celular que é responsável pela terminação da liberação do mediador dos mastócitos e provavelmente de uma ampla gama de outras células responsáveis pela inflamação alérgica. Como tal, os cromonas parecem ativar um "interruptor de desligamento" natural nos estágios iniciais de uma resposta asmática a um estímulo nocivo externo. Esta ação pode explicar a capacidade do cromoglicato de bloquear a resposta broncoespástica aguda ao antígeno inalado de forma igualmente eficaz, seja administrado um minuto ou uma hora antes do desafio. Em segundo lugar, as cromonas inibem a ativação de uma corrente de cloreto em células que sofrem alterações de forma e volume associadas à ativação celular. A abertura dos canais de cloreto é seguida pela abertura dos canais de cálcio e degranulação. Os cromos afetam apenas os canais de cloreto. Outros mecanismos putativos foram propostos, incluindo a inibição

da síntese do anticorpo imunoglobulina E (IgE) pelos linfócitos B e uma redução gradual da hiperreatividade das vias aéreas³.

O Cromolyn também pode prevenir danos pulmonares, agindo como um eliminador de radicais livres de oxigênio. Farmacologicamente, o cromoglicato é uma cromona, enquanto o nedocromil pertence à classe estrutural das piranoquinolinas. Ambos os agentes contêm uma configuração de anel de cromona (um anel em nedocromil, dois em cromolina) e compartilham muitas características clínicas. Ambos os medicamentos são potentes agonistas do receptor acoplado à proteína G 35 (GPR 35). O GPR 35 é regulado positivamente após o desafio com anticorpo IgE e é expresso em mastócitos, basófilos e eosinófilos⁴.

As cromonas têm utilidade clínica em duas situações clínicas distintas: uso profilático antes da exposição a um desencadeador de asma conhecido e uso crônico como terapia de controle. Um tratamento único (uma dose nebulizada de 20 mg de cromoglicato ou duas ou mais inalações de cromoglicato ou nedocromil de um inalador dosimetrado [MDI]) administrado 10 a 15 minutos antes de uma exposição desencadeante antecipada (ou seja, pólen ou animais em pacientes alérgicos a essas coisas ou exercício) geralmente é suficiente para fornecer proteção^{3,4}. Para proteção contra desafios mais fortes ou em pacientes mais sensíveis, os beta-agonistas inalados podem ser administrados imediatamente antes do cromona porque a combinação é aditiva em benefício⁴.

O Cromolyn foi originalmente introduzido na Europa e mais tarde nos Estados Unidos principalmente para a prevenção da asma alérgica (o nome comercial Intal era uma contração de "interfere com alergia"). A ênfase inicial em uma diátese alérgica e a restrição de seu uso aos asmáticos mais graves levaram à confusão e decepção clínica inicial. As análises subsequentes direcionaram o uso clínico para aqueles com asma mais leve e precipitantes não alérgicos e alérgicos para sua doença⁵. As cromonas podem ser utilizadas para prevenir a broncoconstrição, embora não tenham propriedades broncodilatadoras para alívio dos sintomas agudos, ao contrário dos beta-agonistas de curta duração. Portanto, é importante garantir que os pacientes entendam que os beta-agonistas devem ser usados para alívio rápido dos sintomas^{4,5}.

Um teste inicial de um cromoglicato ou nedocromil deve durar de um a três meses para atingir a eficácia total. Como as cromonas agem apenas para prevenir broncoespasmo e não têm capacidade broncodilatadora aguda, alguns médicos iniciam a terapia concomitantemente com um curto curso de glicocorticóides orais para maximizar a função pulmonar antes de confiar apenas na cromona. Isso é particularmente útil para pacientes com constrição brônquica excessiva, que podem ter dificuldade inicial em inalar medicamentos. Todos os pacientes

também devem ter acesso a um beta₂-agonista de curta duração, como o albuterol, para alívio dos sintomas agudos. A experiência clínica tem favorecido o uso de cromoglicato em crianças menores e nedocromil em adolescentes e adultos. O nedocromil geralmente apresenta maior potência na proteção de pacientes contra estímulos não imunológicos e é um agente antiinflamatório de espectro mais amplo do que o cromoglicato⁶. No entanto, nedocromil não está mais disponível nos Estados Unidos.

As circunstâncias que podem favorecer a escolha de cromoglicato (em vez de nedocromil) incluem a asma leve com gatilhos alérgicos, o Cromolyn é melhor estudado neste cenário. Quando é preferida uma formulação de cromona nebulizada, como em asmáticos com menos de cinco anos de idade, nas cromoglicato está disponível em uma solução para nebulização. Em asmáticos que se opõem ao sabor do nedocromil (aproximadamente um em cada oito pacientes). As circunstâncias que favorecem a escolha de nedocromil (em vez de cromoglicato) incluem os pacientes já recebendo um glicocorticoide inalado, porque o nedocromil parece ter um efeito poupador de esteróides mais potente do que o cromoglicato⁷.

A dose máxima é geralmente usada inicialmente. Um mínimo de quatro a seis semanas deve ser permitido para determinar se há uma resposta clínica, e alguns médicos permitem até três meses. Depois disso, a dose pode ser reduzida para a dose eficaz mais baixa. A mudança no uso recomendado de cromonas de asma grave para leve foi acompanhada por uma redução na dose nas formulações disponíveis. Cromolyn em um inalador dosimetrado (MDI) fornece uma dose de 800 mcg por acionamento, enquanto a formulação original (um inalador de pó seco) forneceu 20 mg por dose. A mudança na formulação pode alterar a generalização dos estudos anteriores para os produtos atuais, pois a dose mais baixa de MDI pode não fornecer o mesmo nível de eficácia clínica na asma grave como demonstrado com a formulação original de 20 mg⁸. A dose de 20 mg só está disponível em solução para nebulização. Cromolyn foi administrado por MDI na dose de duas a quatro inalações, três a quatro vezes ao dia inicialmente. Cromolyn foi administrado com segurança por inalação em doses de até 80 mg por dia (via nebulização).

Os inaladores de nedocromil à base de hidrofluoroalcano (HFA) devem fornecer aproximadamente 2 mg por acionamento. A dose usual é de duas a quatro inalações duas vezes ao dia. Até quatro inalações quatro vezes ao dia podem ser usadas em adultos^{7,8}. Nedocromil HFA não está disponível nos Estados Unidos. Tanto o cromoglicato quanto o nedocromil têm índices terapêuticos notavelmente favoráveis e parecem ter absorção sistêmica mínima após a inalação. Pode ocorrer leve irritação local na garganta e tosse. Não há toxicidade conhecida por overdose de cromona e não há interações medicamentosas adversas conhecidas. As reações

sistêmicas idiossincráticas, como miosite, reações anafilactóides, pneumonia eosinofílica e broncoespasmo agudo foram relatadas, mas tais eventos parecem ser extremamente raros. O perfil favorável de efeitos colaterais das cromonas é um fator importante em sua seleção versus glicocorticóides inalados, teofilina e beta-agonistas de longa ação. No entanto, os agentes antileucotrienos também são geralmente bem tolerados e podem ser administrados oralmente.

4 DISCUSSÃO

As cromonas também podem ser usadas como agentes controladores anti-inflamatórios. A eficácia clínica do cromoglicato e do nedocromil é semelhante. Os glicocorticóides inalatórios são a terapia antiinflamatória inicial preferida para pacientes de todas as idades com asma persistente leve, conforme mencionado anteriormente. No entanto, as cromonas são consideradas agentes alternativos de primeira linha⁸.

Uma revisão sistemática de 2006 examinou ensaios comparando nedocromil com placebo no tratamento da asma crônica em crianças⁹. Quinze estudos incluindo 1.422 crianças foram incluídos, a maioria dos quais tinha asma persistente leve ou moderada. O desfecho primário foi uma melhora nos dias sem sintomas. Estudos de curto prazo (um a três meses) mostraram algumas melhorias na função pulmonar com nedocromil. Dois estudos de longo prazo (um de seis meses de duração e outro de quatro a seis anos de duração) encontraram melhora variável nos dias sem sintomas e alguma melhora nos parâmetros de função pulmonar. No geral, esses achados sugeriram eficácia leve.

Os vários estudos concluíram que os cromonas eram menos eficazes do que os glicocorticóides inalados¹⁰. Um estudo retrospectivo comparou o risco de hospitalização por asma com o uso de medicamentos para asma em uma análise de 16.941 adultos e crianças elegíveis em um ambiente de saúde gerenciado¹⁰. O risco relativo (RR) de hospitalização entre aqueles que receberam cromoglicato foi mais reduzido entre as crianças (RR = 0,8; IC 95% 0,7-0,9), embora a redução do risco tenha sido maior para aqueles que receberam glicocorticóides inalatórios (RR = 0,5; 95% CI 0,4-0,6) após ajuste para dispensação de beta-agonista^{9,10}.

Um estudo com 1.041 crianças com asma leve a moderada, com idades entre 5 e 12 anos, randomizou indivíduos para nedocromil inalatório (8 mg duas vezes ao dia), budesonida inalatória (200 mcg duas vezes ao dia) ou placebo, e acompanhou as crianças por quatro a quatro seis anos. Ambos os tratamentos ativos reduziram o número de atendimentos de urgência e a frequência de uso de prednisona, embora o efeito tenha sido maior com budesonida (12 versus 16 atendimentos por 100 pessoas-ano). A budesonida resultou em melhora da hiperresponsividade das vias aéreas e um menor decréscimo na função

pulmonar, efeitos que não foram observados com nedocromil. Uma meta-análise de 2006 de 25 estudos randomizados e controlados (1600 adultos e crianças) comparou cromoglicato e glicocorticóides inalatórios¹¹. Os glicocorticóides inalatórios foram mais eficazes na melhora da função pulmonar e no controle da asma.

Um estudo aberto de 12 semanas randomizou 333 crianças de 6 a 11 anos com asma leve a moderada para um mês de montelucaste (5 mg por dia) ou um mês de cromoglicato (duas inalações quatro vezes diariamente), com passagem para o outro tratamento¹². O uso diário de albuterol foi reduzido em 38% e 23% pelo montelucaste e cromoglicato, respectivamente. Pais e pacientes preferiram e foram mais aderentes ao montelucaste. No entanto, a curta duração da terapia neste estudo pode ter impedido os pacientes de se beneficiarem ao máximo do cromolina, pois as cromonas requerem de um a três meses para atingir a eficácia total. São necessários mais ensaios comparativos diretos.

5 CONCLUSÃO

O cromoglicato e o nedocromil inalados agem prevenindo as respostas asmáticas precoces e tardias aos alérgenos e irritantes inalados, como exercícios e ar frio. Esses agentes podem ser administrados profilaticamente 10 a 15 minutos antes da exposição a um desencadeador de asma conhecido. Eles não têm propriedades broncodilatadoras agudas, ao contrário dos beta-agonistas de curta duração.

As cromonas também podem ser administradas regularmente como terapia de controle anti-inflamatório na asma persistente leve. Diretrizes nacionais e internacionais, no entanto, recomendam glicocorticóides inalatórios em vez de cromonas como a terapia de controle inicial preferida em pacientes de todas as idades. As cromonas, embora menos eficazes que os glicocorticóides inalados, são virtualmente desprovidas de efeitos colaterais sistêmicos. Eles podem ser agentes controladores alternativos ou aditivos desejáveis em crianças pequenas ou pacientes que não toleram ou não desejam tomar glicocorticóides inalados. A eficácia das cromonas não foi comparada com a dos agentes antileucotrienos ou da teofilina. Um teste inicial de cromoglicato ou nedocromil para controle da asma deve durar de um a três meses. A dose máxima é administrada inicialmente e depois reduzida para a dose eficaz mais baixa, as reações adversas significativas são raras com ambos os medicamentos.

REFERÊNCIAS

- [1] National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD. National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.
- [2] Netzer NC, Küpper T, Voss HW, Eliasson AH. The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma--a critical review. *Sleep Breath* 2012; 16:1027.
- [3] Loh RK, Jabara HH, Geha RS. Disodium cromoglycate inhibits S mu-->S epsilon deletional switch recombination and IgE synthesis in human B cells. *J Exp Med* 1994; 180:663.
- [4] Yang Y, Lu JY, Wu X, et al. G-protein-coupled receptor 35 is a target of the asthma drugs cromolyn disodium and nedocromil sodium. *Pharmacology* 2010; 86:1.
- [5] Toogood JH, Lefcoe NM, Wonnacott TM, et al. Cromolyn sodium therapy: Predictors of response. *Adv Asthma Allergy Pulm Dis* 1978; 5:2.
- [6] Woolcock AJ. Treatment of asthma. In: *Asthma and rhinitis*, Busse WW, Holgate ST (Eds), Blackwell Scientific Publications, Boston and Oxford 1995. p.1364.
- [7] Svendsen UG, Jørgensen H. Inhaled nedocromil sodium as additional treatment to high dose inhaled corticosteroids in the management of bronchial asthma. *Eur Respir J* 1991; 4:992.
- [8] Bernstein IL, Siegel SC, Brandon ML, et al. A controlled study of cromolyn sodium sponsored by the Drug Committee of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:235.
- [9] Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004108.
- [10] Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, et al. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997; 277:887.
- [11] Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003558.
- [12] Bukstein DA, Bratton DL, Firriolo KM, et al. Evaluation of parental preference for the treatment of asthmatic children aged 6 to 11 years with oral montelukast or inhaled cromolyn: a randomized, open-label, crossover study. *J Asthma* 2003; 40:475.