

A IMPORTÂNCIA DOS MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA ASMA

João Batista Marinho de Assis ¹
Paulo Henrique Brito Alves ¹
Patrícia Ferreira da Silva Castro ²

RESUMO

O presente trabalho avalia a importância dos medicamentos convencionais e os inovadores no controle e tratamento de pacientes asmáticos.

PALAVRAS-CHAVE: Asma, medicamentos, vias aéreas.

Asthma medications

ABSTRACT

This study evaluates the importance of conventional medicines and innovators in the control and treatment of asthmatic patients.

PALAVRAS-CHAVE: asthma, medication, airways

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes
² Orientador: Prof. Ms. Patrícia F. Silva Castro, Faculdade União de Goyazes

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença respiratória bem definida pelos especialistas de saúde no Brasil e no mundo. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia na diretriz para o Manejo da Asma (DIRETRIZ, 2012), apresenta a seguinte definição: a asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Segundo Goodman & Gilman (2010), “a asma deve ser considerada basicamente como um processo inflamatório associado a uma hiper-reatividade brônquica e bronco espasmos secundários”.

A asma é uma doença complexa em que tanto fatores genéticos com ambientais estão envolvidos. A interação entre a predisposição genética e os fatores ambientais podem ter um papel importante na etiologia e prognóstico da doença. Os fatores ambientais que podem deflagrar uma crise asmática são diversos, dentre eles o pólen de flores, a poluição, a fumaça de cigarro, dieta, dentre outros (RANG & DALE, 2011).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Atualmente, estima-se que existam 300 milhões de asmáticos no mundo, e que o Brasil possui 20 milhões de pacientes com asma (DIRETRIZ, 2012). O DATASUS registrou 160 mil internações por asma no ano de 2011 sendo a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde. Entre 1998 e 2007 foi possível calcular uma média de mortalidade por asma de 1,52/100 mil habitantes (1- BRASIL, 2012).

A musculatura das vias aéreas inferiores são controladas por duas vias a eferente e a aferente. A via eferente é composta por uma inervação autônoma que se divide em inervação simpática e parassimpática e nervos não adrenergicos e não colinérgicos (NANC). A parassimpática por sua vez é rica

em glândulos onde podem ser encontrados três tipos de receptores muscarínicos (M), que são o M₁, M₂ e o M₃ este último está diretamente relacionado com a broncoconstrição e secreção de muco, por isso é alvo de alguns medicamentos antagonistas de receptores muscarínicos (p. ex. brometo de ipratropio). Já na inervação simpática, se destacam os receptores β – adrenergicos que medeiam respostas como relaxamento do músculo liso brônquico e aumento da depuração mucociliar. Estes são alvos de medicamentos agonistas β – adrenergicos (p. ex. Salbutamol). As vias aferentes possuem receptores irritantes e fibras sensitivas que respondem a substâncias, estímulos e mediadores inflamatórios provocando tosse, broncoconstrição e aumento de muco (RANG & DALE, 2011).

Por ser a asma uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, diversas células do sistema imunológico e seus produtos estão estreitamente relacionados neste processo. As células inflamatórias envolvidas no processo asmático são: Mastócitos, Eosinófilos, Linfócitos T, Células Dendríticas, Macrófagos e Neutrófilos. Dentre as células brônquicas estruturais envolvidas na patogenia da asma, destacam-se as células epiteliais, as musculares lisas, as endoteliais, os fibroblastos, os miofibroblastos e os nervos. Dos mediadores inflamatórios na asma destacam-se quimiocinas, citocinas, eicosanoides, histamina e óxido nítrico (DIRETRIZ, 2012). A hiper-reatividade brônquica é o que difere a asma de outras doenças respiratórias como a pneumonia (GOODMAN & GILMAN, 2010).

A inflamação crônica se difunde a partir das vias aéreas centrais (traqueia) para as periféricas (bronquíolos). Como característica dessa inflamação, há aumento do número de células inflamatórias como basófilo, eosinófilos, linfócitos T, macrófago e neutrófilos. Os basófilos são responsáveis pela hiperreação; os eosinófilos são a célula inflamatória mais abundante; os linfócitos secretam interleucinas específicas para recrutar outros eosinófilos e estimulam a produção de IgE pelos linfócitos B; os macrófagos amplificam a resposta inflamatória pela ligação de baixa afinidade com IgE e os neutrófilos são encontrados em grande número no escarro de pacientes com asma grave e asmáticos fumante, mas o seu papel ainda é desconhecido (ICHINOSE, 2009).

No processo inflamatório da asma, os principais mediadores pró-inflamatórios e broncoconstritores derivados de mastócitos e eosinófilos são os leucotrienos. Juntos com estes, histamina e prostaglandinas liberadas por mastócitos são os principais moduladores do tônus das vias aéreas na asma (GOODMAN & GILMAN, 2010).

Atualmente o tratamento da asma esta amparado por uma diversidade de medicamentos e metodologia de tratamento que contemplam os pacientes asmáticos, embora apresentem bons resultados, o uso destes medicamentos pode desenvolver certos efeitos colaterais que em certas ocasiões tornam seu uso restrito (KATZUNG, 2003).

Segundo a literatura, os medicamentos utilizados por pacientes asmáticos podem ser divididos em drogas broncodilatadoras e drogas anti-inflamatórias (GOODMAN & GILMAN, 2010).

As drogas broncodilatadoras compreendem as Agonistas Beta-adrenérgicos/agonistas β_2 , e as cromonas. As agonistas β_2 são divididas em catecolaminas (p. ex. isoproterenol e adrenalina), resorcinóis (p. ex. terbutalina, fenoterol, salbutamol, salmeterol e formoterol), anticolinérgicos (p. ex. brometo ipratropio), metilxantinas (p. ex. teofilina/liberação lenta e aminofinila/liberação rápida) (GOODMAN & GILMAN, 2010). Já no grupo das cromonas encontram-se o cromoglicato dissódico e o nedocromil (PENILDO, 2010).

As catecolaminas apresentam efeitos colaterais severos tais como hipertensão, taquicardia e arritmias, sendo indicados somente em casos gravíssimos de broncoespasmos. Os resorcinóis provocam efeitos colaterais como tremor, taquicardia e palpitações, hiperglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. No caso dos anticolinérgicos (brometo de ipratropio) em altas doses pode alterar a secreção muco salivar. A terapia a base das metilxantinas pode gerar efeitos colaterais que podem ir desde náuseas, vômitos, dor abdominal, tremores musculares, taquicardia a efeitos colaterais mais severos como convulsões, arritmia cardíaca, hipotensão e pode levar ate a morte. Estes efeitos colaterais de maior gravidade estão relacionados em pacientes com disfunção hepática e cardíaca. Já o cromoglicato dissódico (cromona) pode apresentar efeitos adversos como: irritação das vias respiratórias, tosse e brocoespasmos (PENILDO, 2010).

As drogas antiinflamatórias podem ser divididas em corticóides (beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona, triancinolona) e antileucotrienos (montelucaste e zafirlucaste). Esta última classe possui efeitos antiinflamatório e broncodilatador.

Os corticóides, apesar do seu excelente desempenho na terapia contra a asma, podem desencadear efeitos colaterais locais como: disfonia, miopatia, monilíase. Entretanto podem ocorrer reações sistêmicas como: diabetes mellitus, osteoporose, pré disposição a infecções oportunistas (p. ex. candidíase), insuficiência suprarrenal, síndrome de Cushing, catarata e distúrbios psiquiátricos. Já os antileucotrienos ainda não foram identificados efeitos adversos (PENILDO, 2010).

Segundo o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (2002), devido à cronicidade desta doença, o seu tratamento tem como objetivo o controle dos sintomas, prevenindo assim a deficiência do fluxo aéreo, dando condições ao paciente de desenvolver atividades cotidianas, mantendo a função pulmonar normal ou a melhor possível, evitando crises agudas e prevenindo o risco de morte.

A utilização dos agonistas β_2 de curta ação (4 a 6 horas) como salbutamol, terbutalina e fenoterol, e dos de longa ação, como salmeterol e o formoterol (até 12 horas) é justificada pela sua ação sobre a musculatura lisa traqueal. A ativação do receptor β_2 presente no trato respiratório leva à broncodilatação através do aumento intracelular de AMP cíclico (AMPC). O receptor β é constituído de sete domínios transmembrana dispostos em círculo e é acoplado à proteína G. A ligação de um agonista ao receptor leva a subunidade da proteína G a estimular a adenililciclase e a produção de AMPC. Este ativa a proteína quinase A, que produz a maioria dos efeitos celulares do β -receptor (GOODMAN & GILMAN, 2010).

O tratamento da asma com o brometo de ipratrópio é justificada por reduzir o tônus colinérgico, através do bloqueio dos receptores muscarínicos e redução da produção de muco nas vias aéreas. Entretanto, o efeito broncodilatador dessa classe de medicamentos é menos potente se comparado aos agonistas β_2 , porém, a combinação destes dois medicamentos

tem alcançado bons resultados na terapia dos asmáticos (GOODMAN & GILMAN, 2010).

A aminofilina e teofilina, do grupo das xantinas, são broncodilatadores de baixa potência e elevado risco de efeito colateral, entretanto, apresentam ação anti-inflamatória. A indicação das xantinas na asma se baseia no mecanismo de ação. Elas são capazes de inibir as fosfodiesterases do trato respiratório, enzimas responsáveis por degradar GMPc e AMPc, conseqüentemente, o acúmulo desses nucleotídeos cíclicos nas células musculares culmina no relaxamento brônquico (RANG & DALE, 2011).

Os fármacos de primeira escolha para a manutenção dos pacientes com asma devem ser os corticosteroides. Os utilizados na forma inalatória, beclometasona, budesonida, fluticasona e triancinolona, apresentam a melhor relação custo/risco/benefício para asma persistente. A prednisona e prednisolona são utilizados sistemicamente por terem meia-vida intermediária e apresentarem menos efeitos colaterais (PENILDO, 2010).

Outro grupo de medicamentos utilizado para tratamento da asma são as cromonas, especificamente o cromoglicato dissódico. São fármacos seguros e com poucos efeitos colaterais, entretanto, apresenta pouca redução da hiper-responsividade já instalada (GOODMAN & GILMAN, 2010).

De acordo com III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (2002), o último grupo de medicamentos indicado para o tratamento da asma são os antagonistas de leucotrienos, representados por montelucaste e zafirlucaste. Esses fármacos têm efeito broncodilatador modesto e lento se comparado aos β_2 -agonistas, mas pode ser utilizado juntamente com estes ou com corticosteroides, permitindo a redução da dose destes. A utilização prolongada dos anti-leucotrienos reduz a hiper-responsividade das vias aéreas.

Como nova terapia no tratamento da asma pode-se destacar a utilização do óxido nítrico inalatório. Seu uso é seguro em ambiente de terapia intensiva sob vigilância especial. O óxido nítrico (NO) age como vasodilatador pulmonar e tem efeitos terapêuticos sobre as trocas gasosas e ventilação. A produção de NO nas vias aéreas se dá a partir da L-Arginina e ele participa dos

eventos fisiológicos e fisiopatológicos tais como a vasodilatação, broncodilatação, neurotransmissão e bacteriostase (BLANCO; et al. 2009).

O relaxamento de vasos sanguíneos são dependentes de um endotélio intacto, pois o mesmo é responsável pela produção de óxido nítrico (NO) que gera um fator de relaxamento para musculatura dos vasos. O NO é altamente solúvel e exerce efeitos parácrinos em muitos tecidos, regulando muitas funções, como o tônus vasomotor, neurotransmissão, resposta imune e adesão de células inflamatórias à parede dos vasos (FIORETTO, 2003).

O NO produzido nas vias aéreas e nos pulmões são responsáveis por manter a pressão da artéria pulmonar baixa e no caso de exercício exaustivo o NO controla a distribuição de sangue no pulmão. O NO produzido nos nervos dos brônquios e o inalado na terapia impede e reverte o quadro de broncoconstrição. Isso se dá pela interação do NO e a célula da musculatura lisa vascular que eleva concentração intracelular de GMP cíclico promovendo relaxamento muscular das vias aéreas e dos pulmões. Conseqüentemente, a pressão arterial pulmonar e a resistência vascular pulmonar diminuem, melhorando as trocas gasosas (FIORETTO, 2003).

O uso de NO inalatório em terapia para asmático já vem sendo usada a um bom tempo e tem se mostrado seguro. No entanto requer monitorização rigorosa, seus ótimos resultados contra a broncoconstrição têm recuperando os pacientes de forma bem eficiente (FIORETTO, 2003) mostrando que a utilização do NO como nova terapia para o tratamento da asma é promissora e necessita de mais investigações farmacológicas e experimentais.

O objetivo deste trabalho consiste em destacar a importância dos medicamentos no controle da asma.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada pelo presente trabalho foi uma meta análise da literatura contida em bancos de dados online como Scielo, Bireme/BVS, Google Acadêmico no período de 2003/2013, utilizando os seguintes descritores: Asma, tratamento de asma, medicamentos pra asma. A revisão foi ampliada através de busca em outras fontes, tais como documentos governamentais, fascículos, periódicos e livros.

Os critérios de inclusão foram as fontes literárias publicados entre 2003 e 2013 na língua portuguesa e inglesa, que avaliam a importância do tratamento medicamentoso de pacientes asmáticos. Os critérios de exclusão foram as fontes com mais de 10 anos de publicação.

O presente estudo analisou as publicações sobre o tema proposto com o ideal de gerar um aperfeiçoamento da prática farmacêutica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabendo da necessidade do uso de medicamentos para tratamento e controle da asma, deve-se levar em considerações alguns aspectos referentes a este tratamento, tais como: Custo e acesso aos medicamentos, adesão do paciente ao tratamento e o uso racional do medicamentos.

Diante do que foi exposto, fica evidente que existem uma grande quantidade de medicamentos para o controle da asma e sua eficiência no tratamento. Porém é importante considerar um dos fatores que impedem o sucesso do tratamento: o alto custo da maioria dos fármacos. No entanto medidas do governo federal estão sendo implementadas a fim de minimizar este impasse como o programa Brasil carinhoso. O número de pessoas beneficiadas com medicamentos para asma cresceu em 94%, quando foram incluídos três novos medicamentos no Saúde Não tem Preço, ação integrante do Programa Farmácia Popular que passou a oferecer de graça três antiasmáticos em 10 apresentações: brometo de ipratrópio, dipropionato de

beclometasona e sulfato de salbutamol. Outra medida importante do governo foi a criação dos Genéricos que aumentou o acesso dos pacientes asmáticos aos medicamentos necessários para seu tratamento devido os preços ate 65% mais em conta que os de referência (2- BRASIL, 2012).

A adesão do paciente ao tratamento se torna fundamental para o sucesso da terapia, já que as doenças de caráter crônico precisam de cuidado especial, pois possuem um alto grau de dificuldade no controle de seus sintomas e complicações. Esta adesão consiste em mudança de hábito, tomar a medicação na hora certa, respeitar o tempo de duração do tratamento e seguir uma dieta balanceada. Portanto se faz necessário a intervenção de uma equipe multiprofissional para que de maneira contundente seja feita as devidas orientações ao paciente, afim de se obter os melhores resultados na adesão ao tratamento.

Portanto este trabalho vem mostrar o desenvolvimento da ciência farmacêutica na construção de um arsenal de medicamentos para o tratamento da asma, tendo em vista a necessidade e exigência cada vez maior da população por medicamentos mais eficientes com menos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

BLANCO, Elionara Elisa Abra; et al. **Efeito do óxido nítrico no transporte mucociliar.** Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2009. 75: 866 – 871.

BOUSHEY, Homer. A. Drogas utilizadas na Asma. In: Katzung, G. Bertram. **Farmacologia Básica & Clínica.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2003. p. 292 - 303.

1-BRASIL, Ministério da Saúde do Departamento de Informática do SUS. Brasília: DATASUS [cited 2012 Jan 25] . Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil. Available from: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>>

2-BRASIL, Portal da Saúde. Brasília: 2012 <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/6515/162/acesso-a-medicamentos-%3Cbr%3Epara-asma-aumenta-em-94.html>>

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E
TISIOLOGIA PARA O MANEJO DA ASMA – 2012. **J. Bras. Pneumol.** v. 38,
p.46, 2012
<http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_ASMA/SBPT_DIRETRIZES_MANEJO_ASMA_SBPT_2012.pdf> acesso em: 12 abril 2013.

FIORETTO, R. Jose. **O uso do oxido nítrico em pediatria.** *Jornal de pediatria.* 2003; 79: 177 - 186.

ICHINOSE, M. **Differences of inflammatory mechanisms in asthma and COPD.** *Allergy International.* 2009; 58: 307-313.

KANIKADAN, Paula Yuri Sugishita; et al. **PROTECTOR MECHANISMS OF THE ASSOCIATION BETWEEN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ASTHMA.** *Experimental study in rats. Arq Gastroenterol.* 2008; 45: 243 – 248.

PONTE, Eduardo V.; FRANCO, Rosana A.; CRUZ, Álvaro A. Farmacoterapia da asma brônquica. In: Penildon Silva (autor). **Farmacologia.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 744 – 753.

RANG, H P et al. **RANG & DALE: Farmacologia.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

III CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA. Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia; Sociedade Brasileira de Pediatria; Sociedade Brasileira De Alergia E Imunopatologia. **J. Bras. Pneumol.** 28, 171-276, 2002. <http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_163_52_cons_asma_2002_s03.pdf>. acesso em: 16 abril 2013.

UNDEM, Bradley J. Farmacoterapia da asma. In: Laurence L. Brunton; John S. Lazo; Keith L. Parker (Ed). **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica.** 11ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. p. 639 - 656.