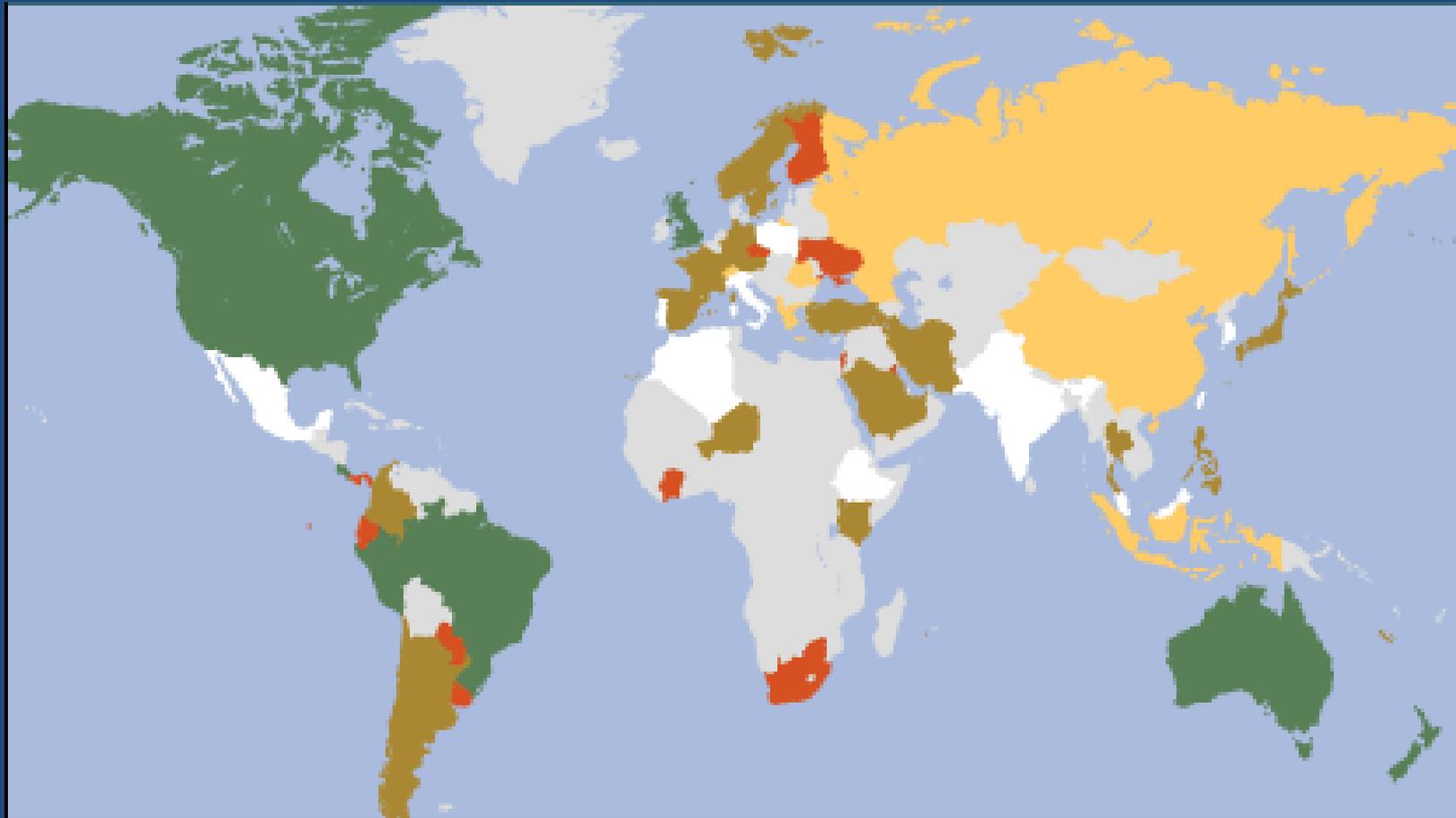


FARMACOLOGIA DAS DROGAS UTILIZADAS PARA TRATAMENTO DA ASMA BRONQUICA

O que é asma?

- **Asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação do fluxo de ar;**
- **Pode ser reversível espontaneamente ou com tratamento**

Percentual da população afetada com asma



Exemplificando

USA-

1-3% de todas visitas em consultórios.

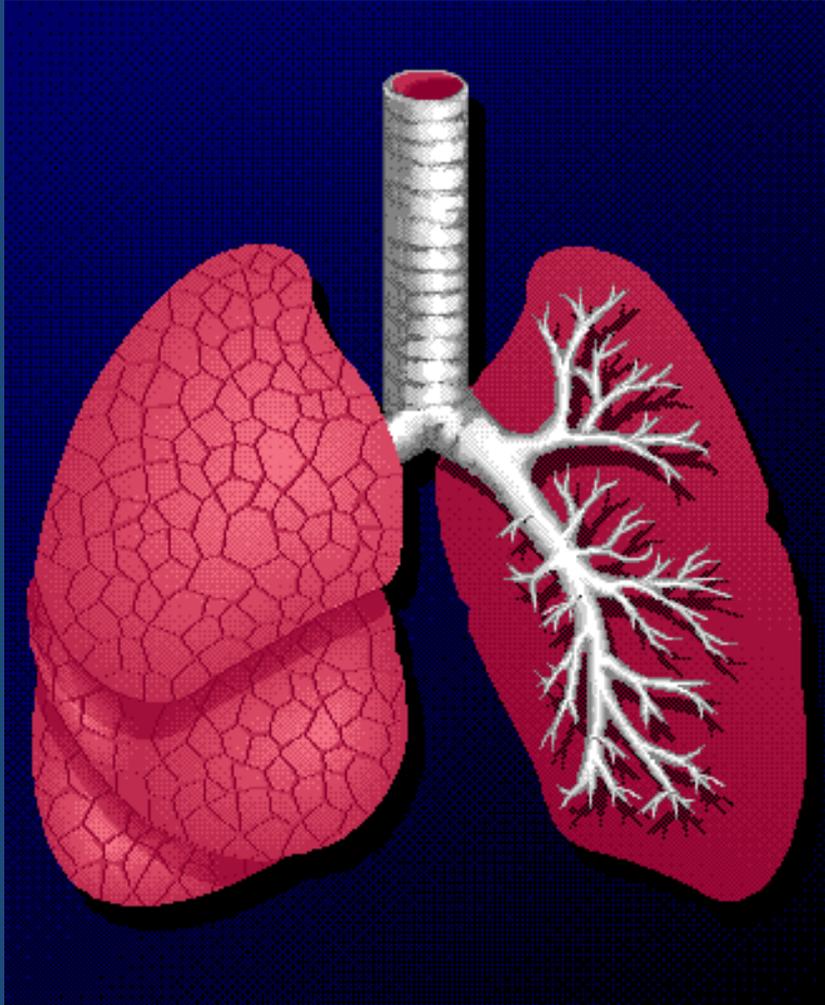
500.000 admissões hospitalares/ano

Mortalidade e custos devido a asma

- **MORTALIDADE**
- - 2.000 óbitos / ano / Brasil

- **CUSTO – SUS / BRASIL** -
- 350.000 internações / ano (190.000 pelo SUS)
- - R\$ 150.000.000,00 / ano (internações)

Localização da Inflamação



A inflamação na asma está presente nas vias aéreas:

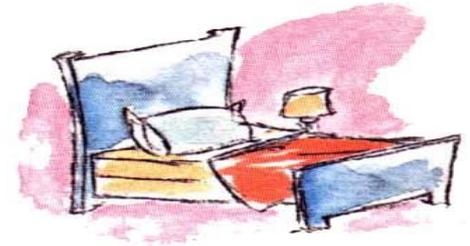
- centrais (grandes VAs)
($>$ de 2 mm de diâmetro)
- periféricas (pequenas VAs)
($<$ de 2 mm de diâmetro)



Pêlos de
animais



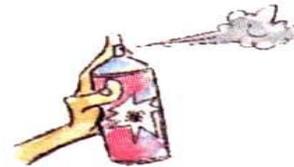
Fumaça
em geral



Pó em camas e
travesseiros



Poeiras ao
varrer



Odores forte
e "sprays"



O clima



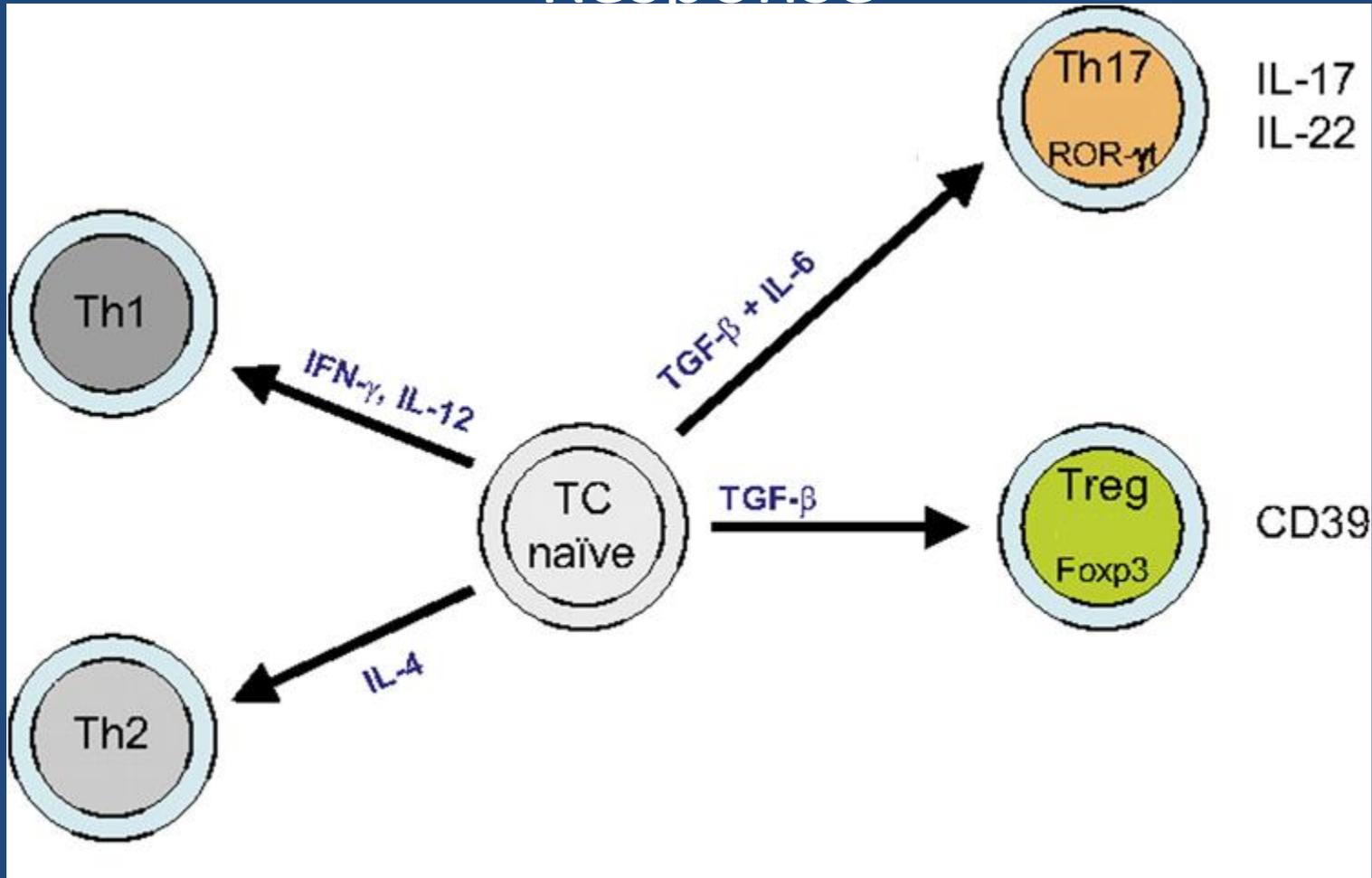
Resfriados



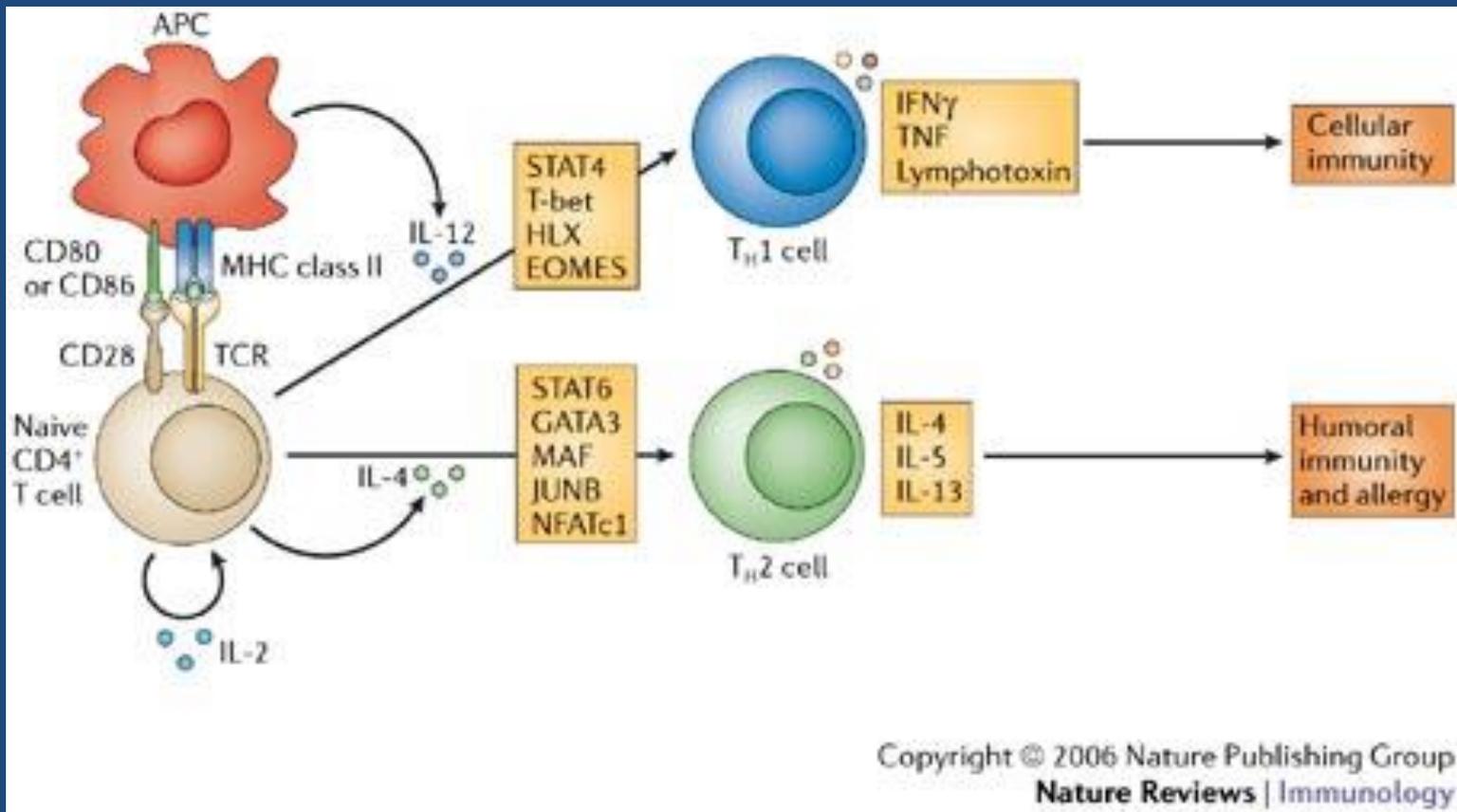
Esportes e esforço
físico exagerado

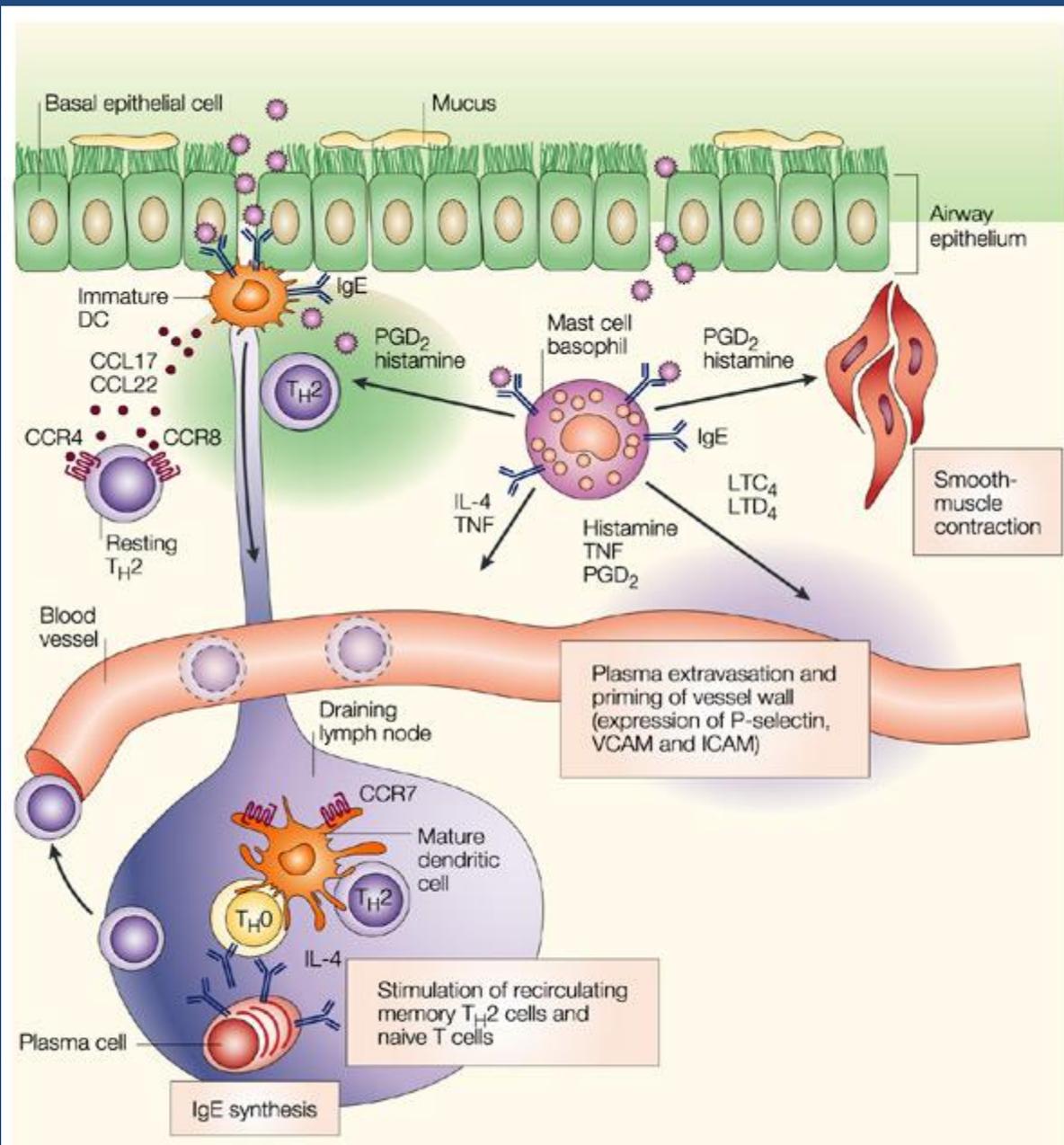
**Algumas vezes estes são chamados
de "desencadeadores" (gatilhos).**

“Masterminds” of Adaptive Immune Response

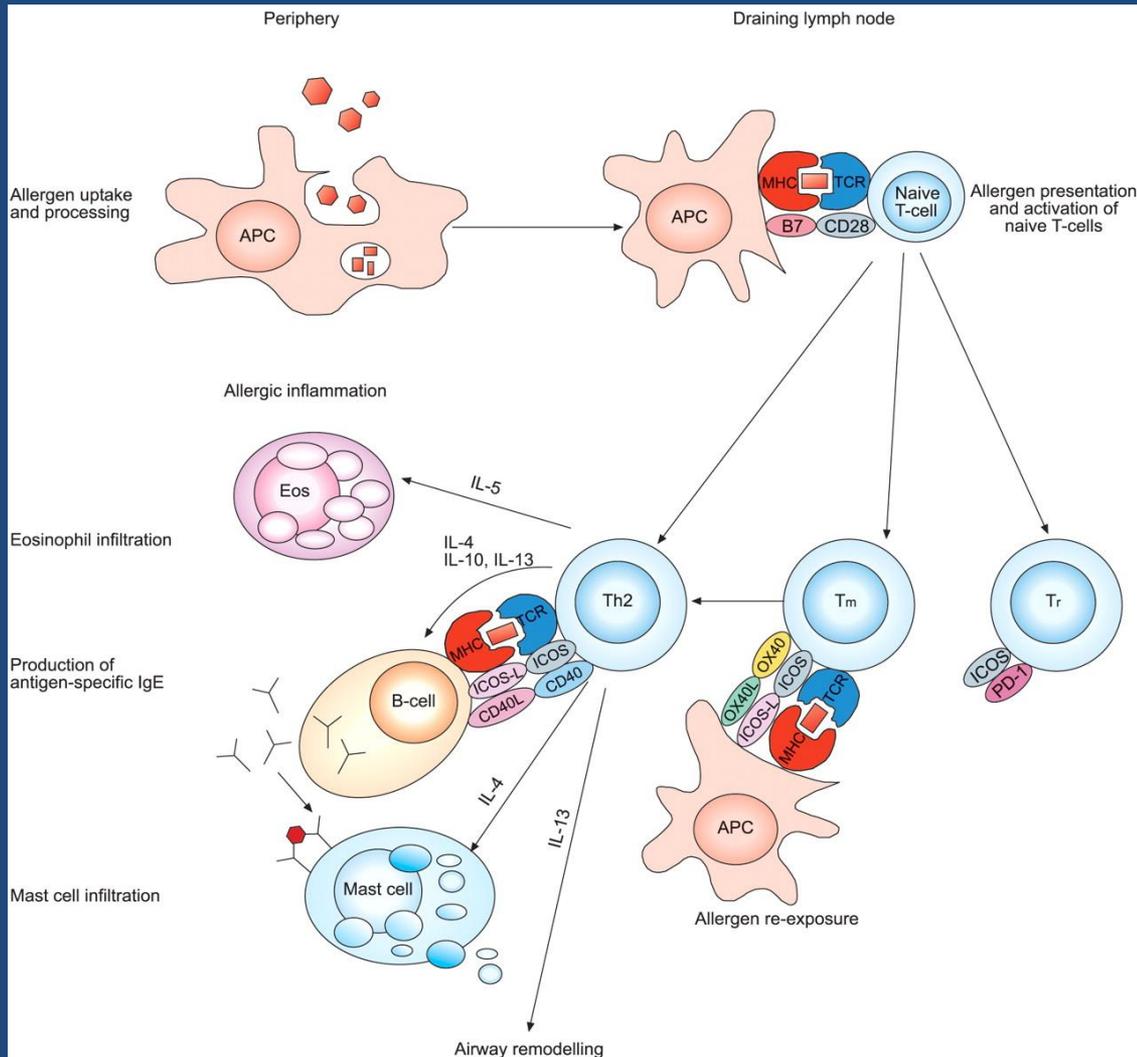


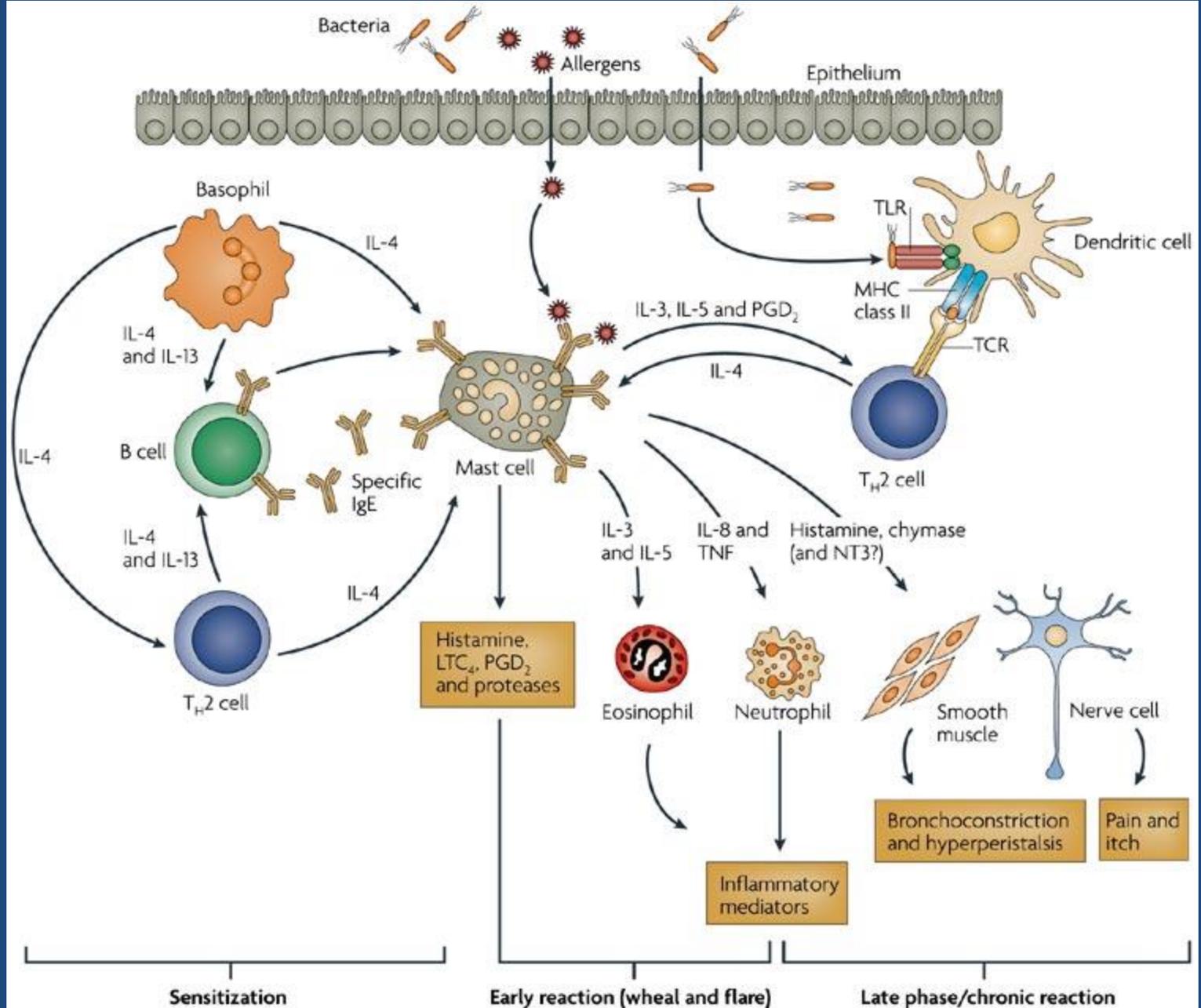
Th1 and Th2 responses





ASTHMA





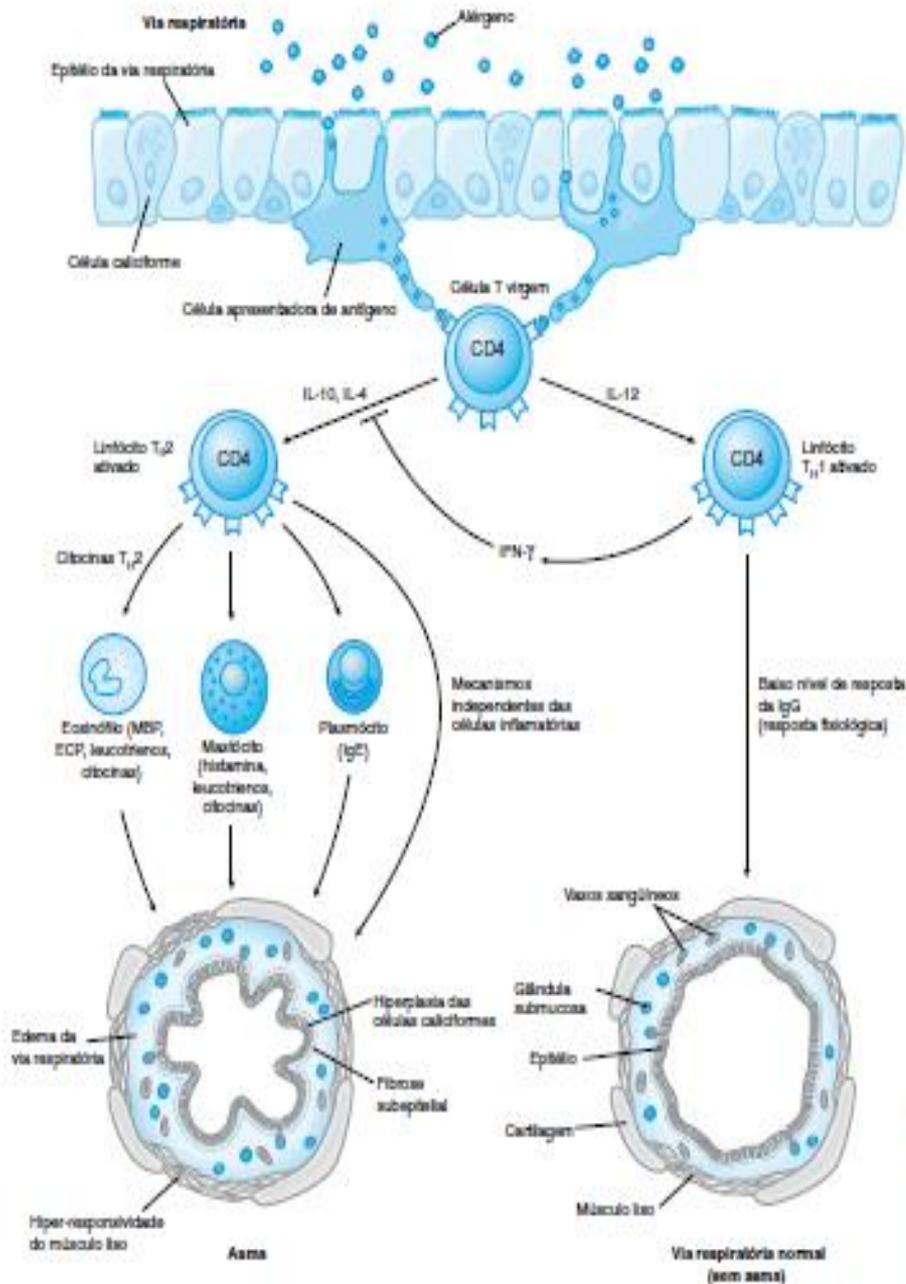
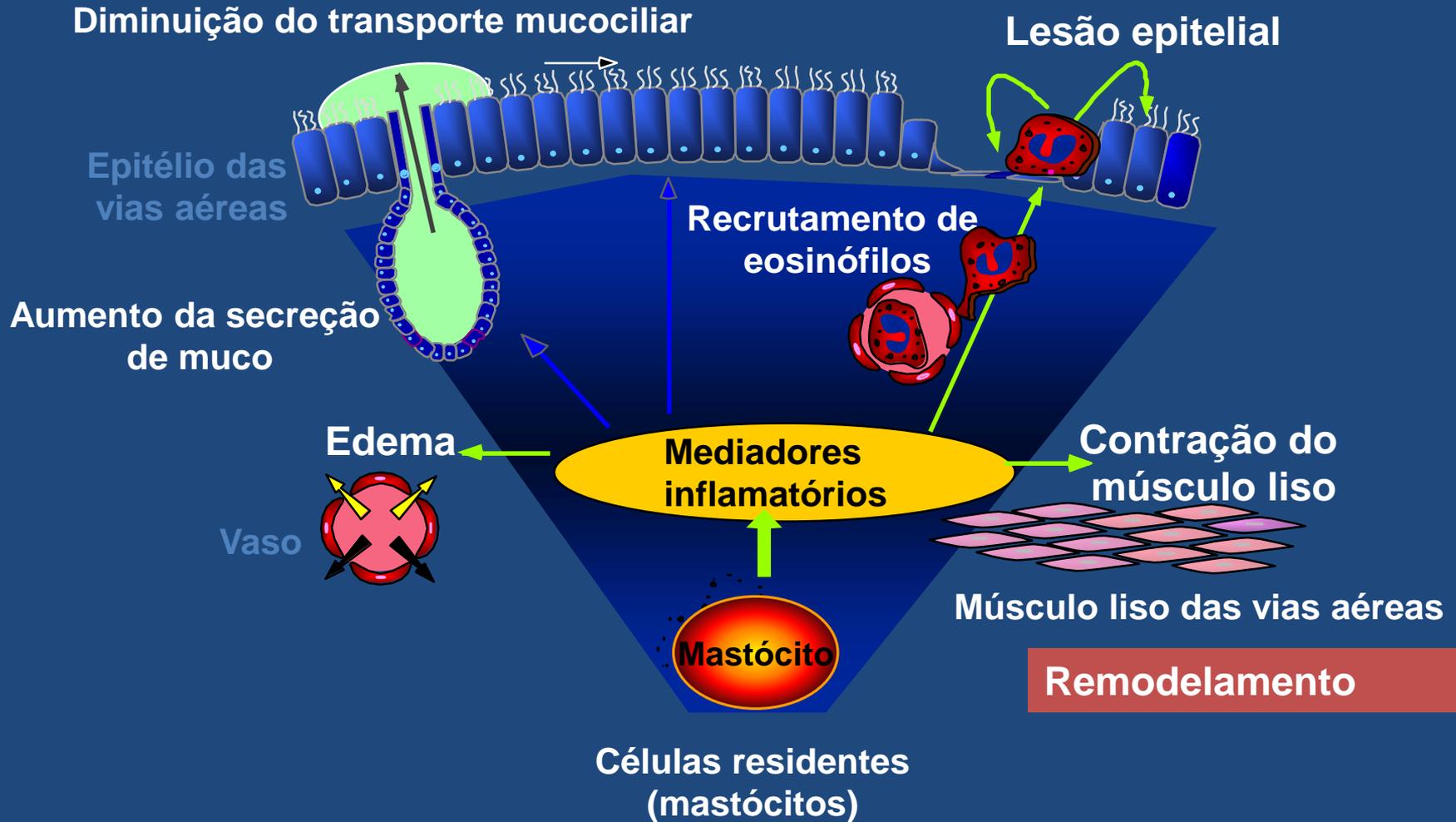


Fig. 46.1 Origem da resposta imune alérgica. Nos indivíduos não-atópicos, os antígenos derivados de alérgenos são apresentados pelas células dendríticas apresentadoras de antígeno para desencadear uma resposta das células T_{H1}, que só produz um baixo nível de resposta fisiológica com predomínio de IgG. Essa resposta não provoca inflamação nem broncoconstrição das vias respiratórias **(à direita)**. A interferon-γ, produzida pelos linfócitos T_{H1}, inibe a resposta T_{H2}. Nos indivíduos suscetíveis à asma, os antígenos derivados de alérgenos que são apresentados às células T CD4⁺ imaturas induzem a diferenciação dessas células em linfócitos T_{H2} ativados. A seguir, os linfócitos T_{H2} liberam citocinas, que recrutam outras células inflamatórias para as vias respiratórias, incluindo eosinófilos, mastócitos e células B produtoras de IgE, que desencadeiam uma resposta inflamatória. As células T também induzem diretamente uma resposta alérgica. O resultado final – hiper-responsividade das vias respiratórias, produção de muco pelas células caliciformes, edema das vias respiratórias, fibrose subepitelial e broncoconstrição – constitui a resposta alérgica **(à esquerda)**.

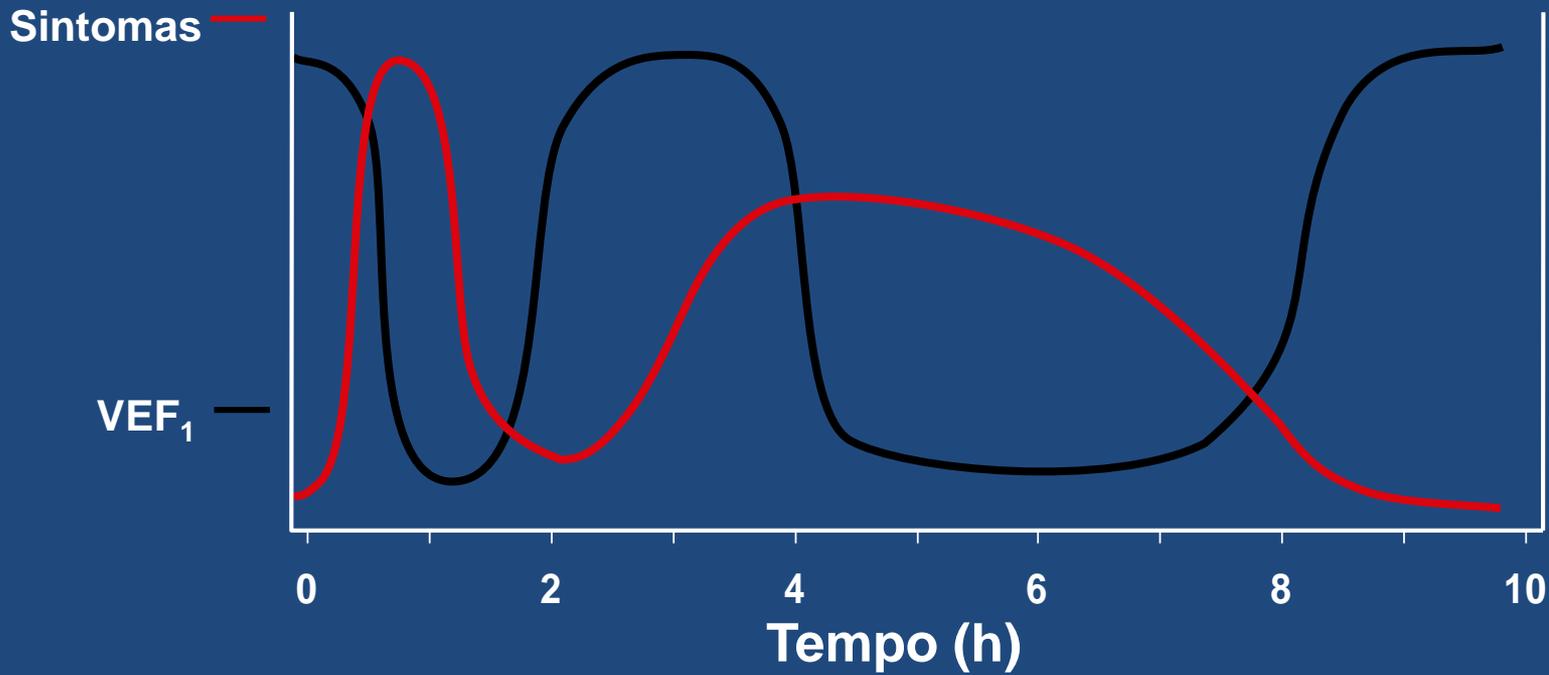
Alterações Inflamatórias na Asma



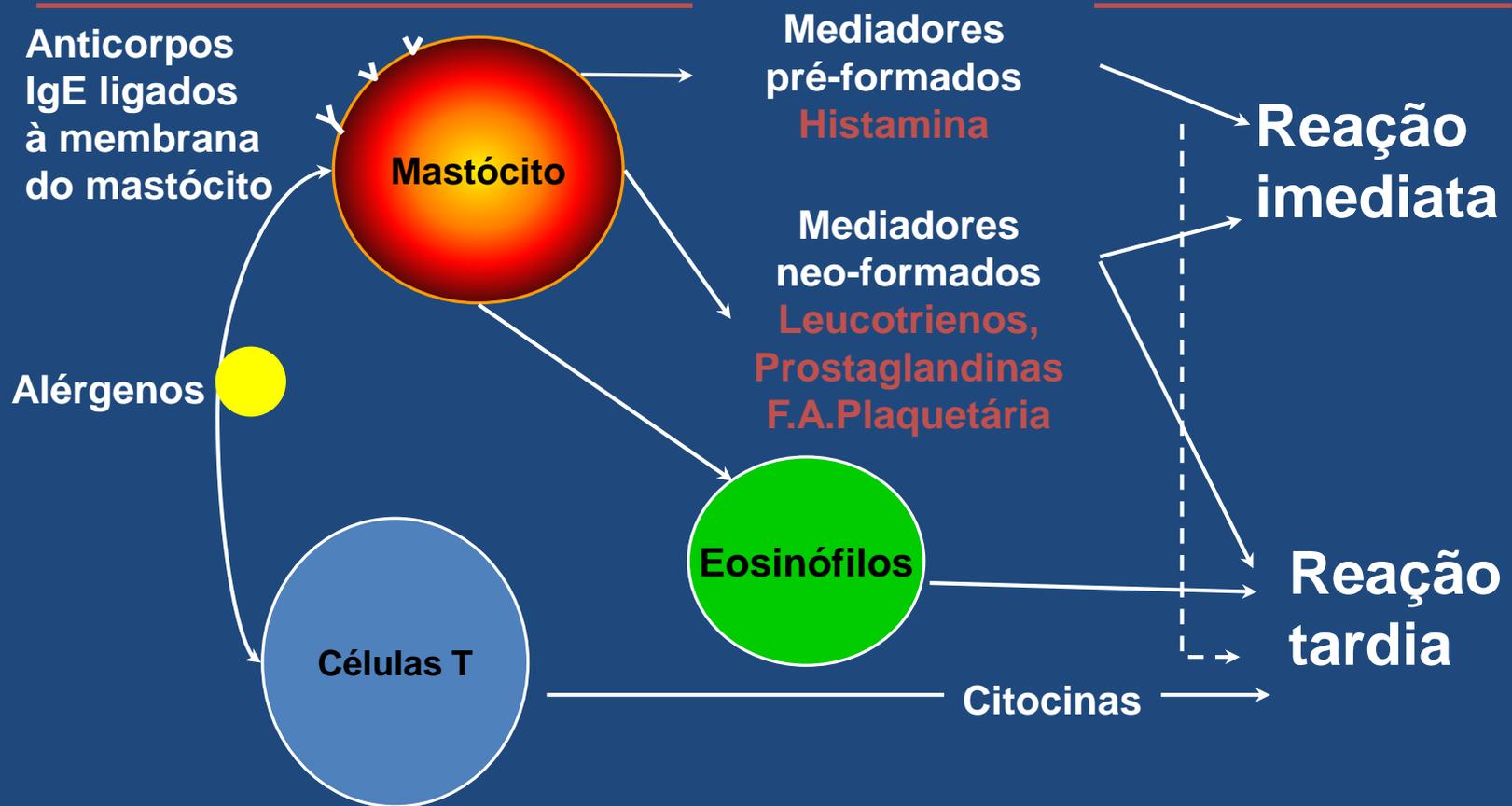
Inflamação Imediata e Tardia na Asma

Fase imediata
Histamina
Leucotrienos
Prostaglandinas

Fase tardia
Leucotrienos
Citocinas (IL-4, IL-5, IL-13)
Células inflamatórias (eosinófilos)



Fisiopatologia da Asma



Processo Inflamatório na Asma



CRISES AGUDAS

Tosse
Sibilos
Falta de ar



REMODELAMENTO

Modificações Estruturais
Proliferação de células do músculo liso

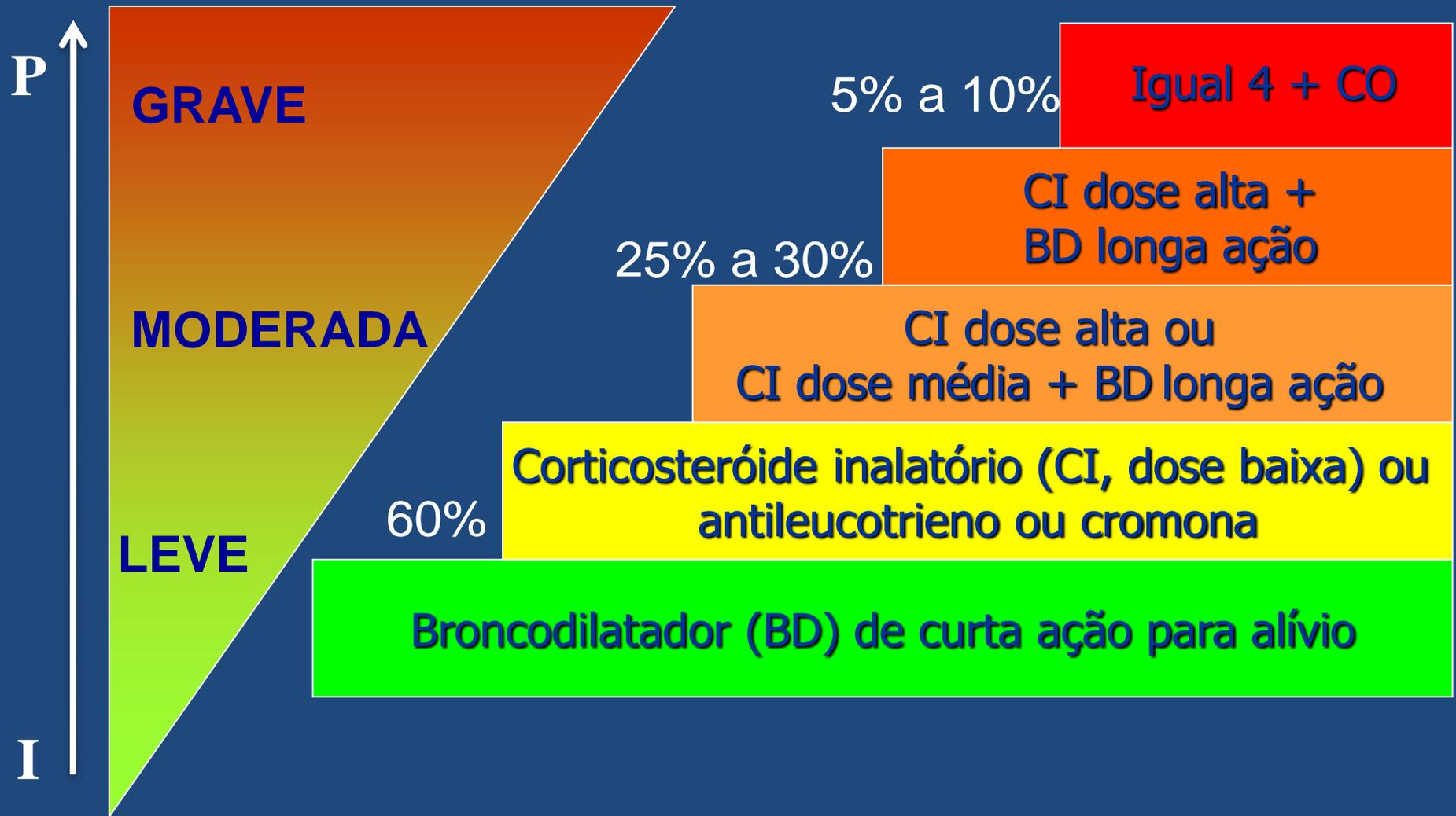
TRATAMENTOS

1. REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO- anti-inflamatórios
2. REDUÇÃO DO BRONCOESPASMO- broncodilatadores

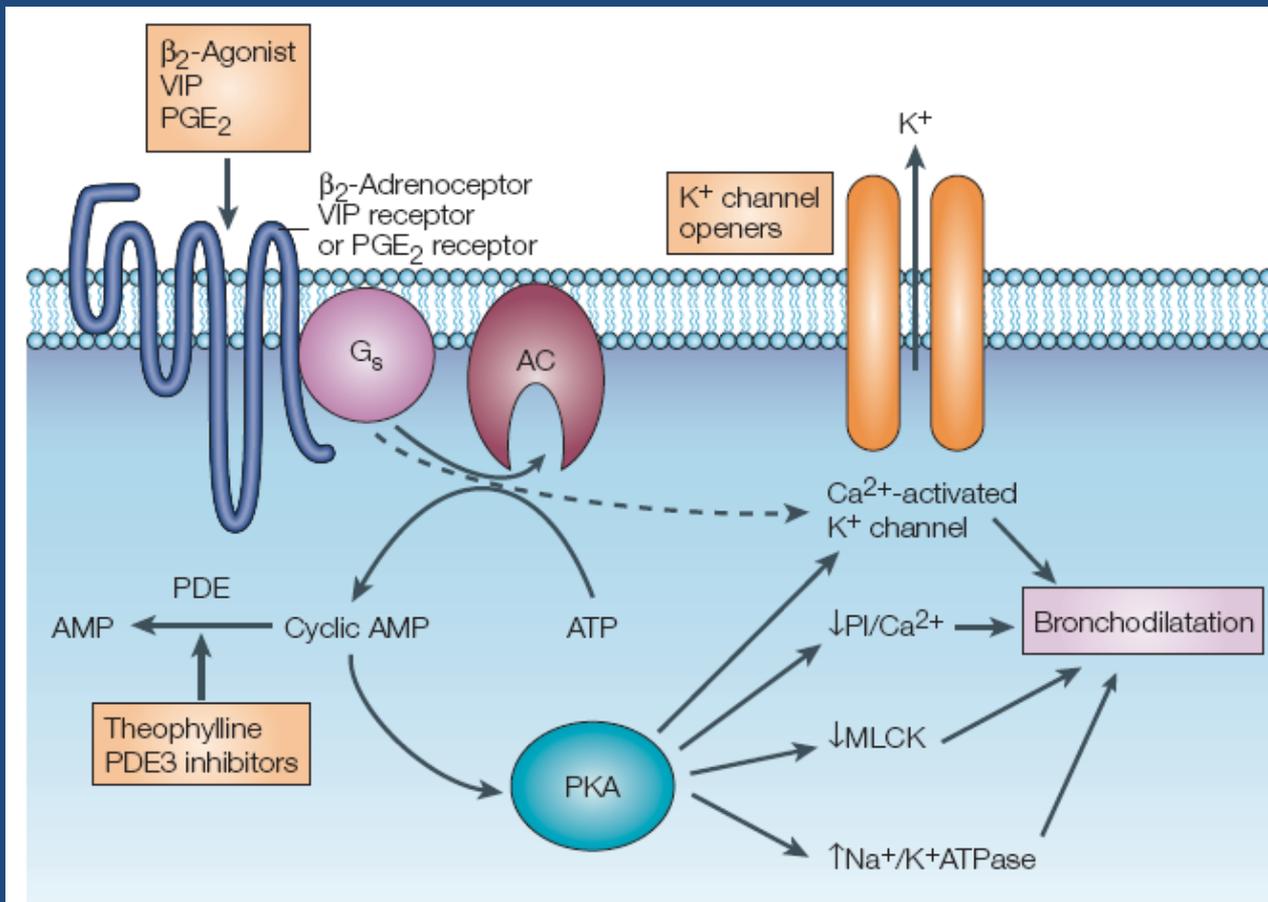
Classes de drogas:

- 1, Beta agonistas (beta 2)
2. Glicocorticoides
3. Inibidores de Leucotrienos
4. Cromonas
5. Metil Xantinas
6. Inibidores de IgE.

Etapas no Tratamento da Asma



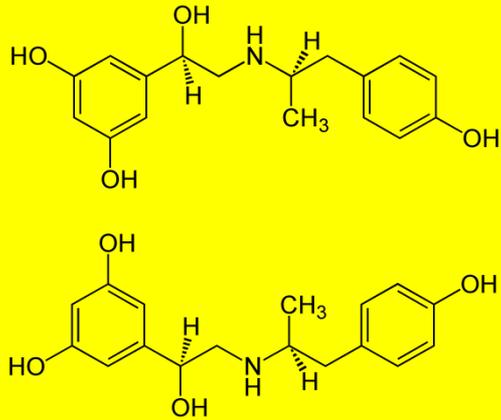
Mecanismo molecular dos broncodilatadores



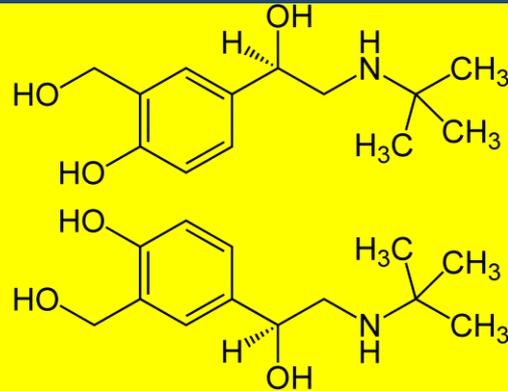
Receptores β₂-
adrenérgico
Músculo liso
Brônquios

Broncodilatadores

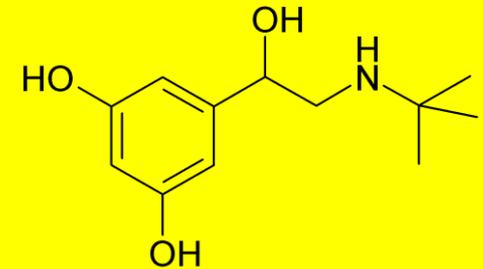
AGONISTAS SELETIVOS β_2 -ADRENÉRGICO DE CURTA AÇÃO



Fenoterol



**Salbutamol
ou albuterol**



Terbutalina

Inalados:

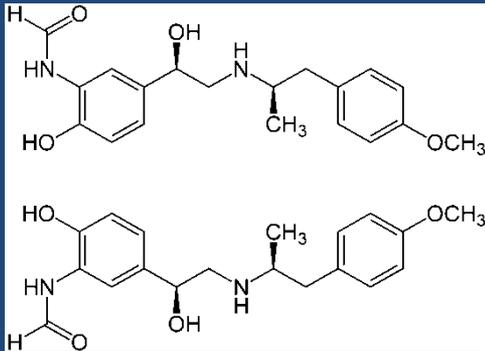
Início de ação: 1 a 5 min

Duração da ação: 2 a 6 horas

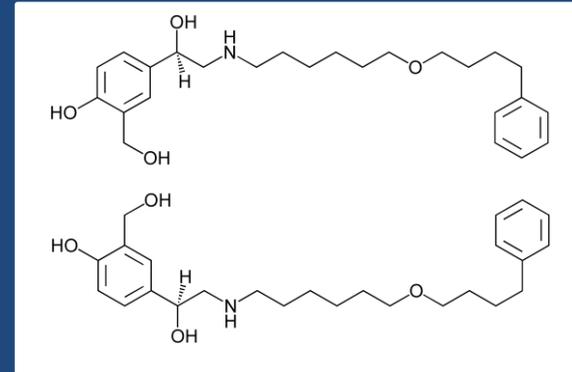
Broncodilatadores

AGONISTAS SELETIVOS β_2 -ADRENÉRGICO DE LONGA AÇÃO

Formoterol



Salmeterol



- Salmeterol (agonista parcial) - Broncodilatação persistente por mais de 12 horas;
- Formoterol (agonista pleno, 12 h)
- Cadeia lateral – aumento na lipossolubilidade
- Novo Indacaterol: ação ultra longa, uso na Europa 24 h. Usado mais em DPOC

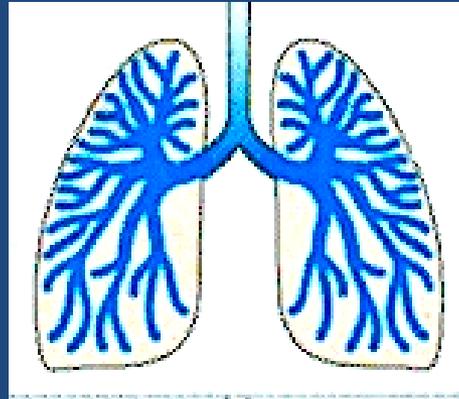
AGONISTAS SELETIVOS β_2 -ADRENÉRGICO

- Efeitos indesejáveis:
- Tremor;
- Taquicardia e arritmia cardíaca;

Bloqueio dos receptores β_2

Broncoconstrição

Catecolaminas

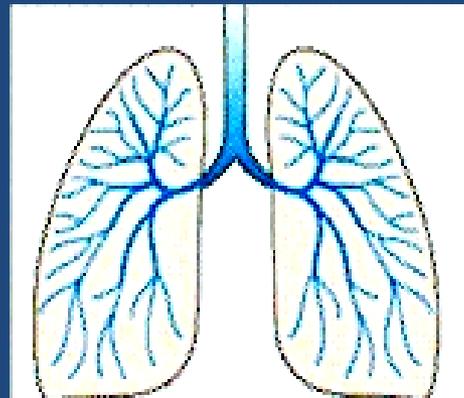


β_2



broncodilatação

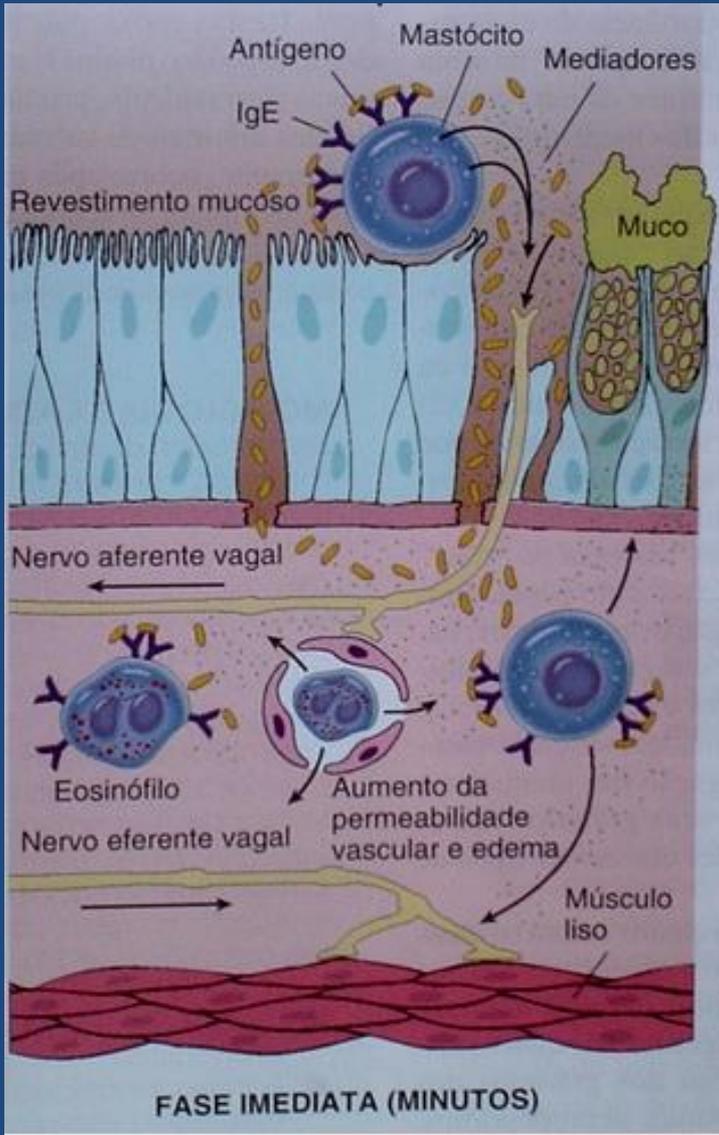
β -bloqueadores
não seletivos



broncoconstrição

Contra-indicações: em pacientes asmáticos.

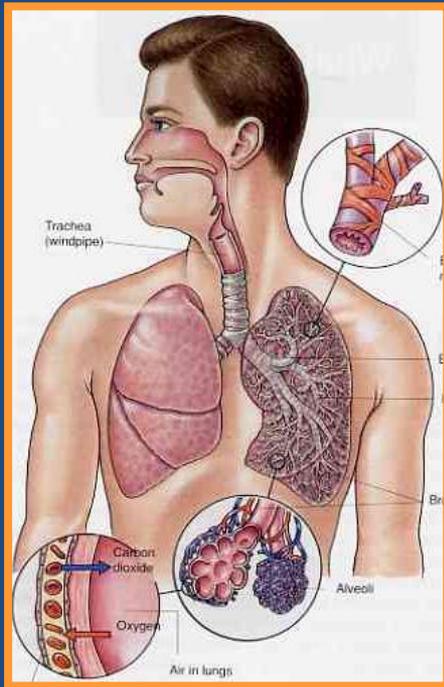
ANTICOLINÉRGICOS



**Tônus do músculo liso
brônquico
e as glândulas são
controlados
pela inervação vagal**

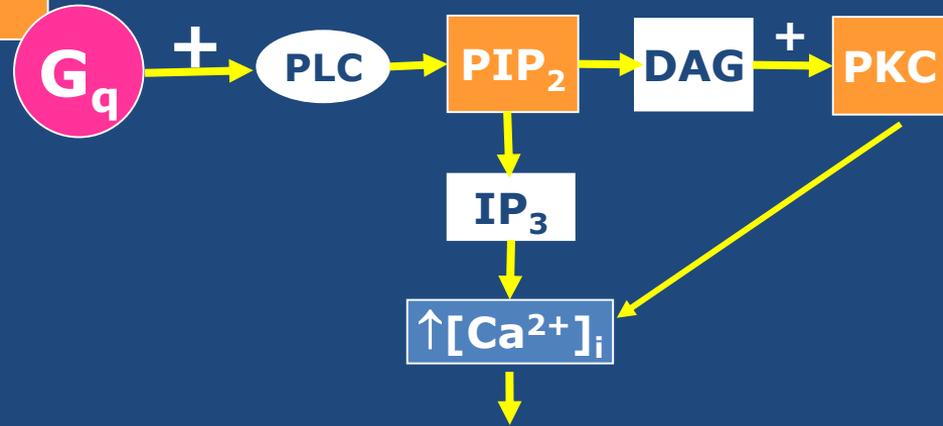
**Agentes irritantes → estimulação vagal →
broncoconstrição reversa**

Brônquios



Agonista
M3

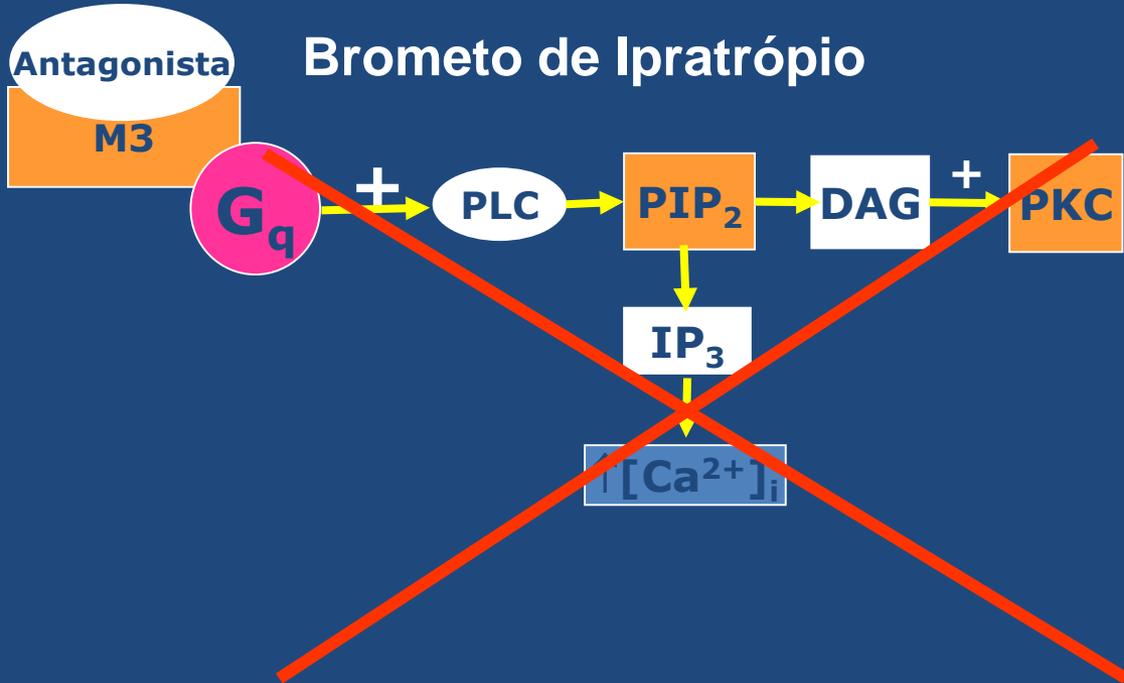
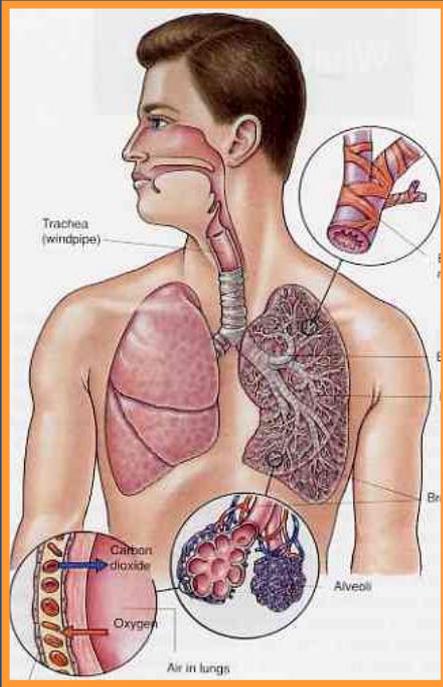
Musculatura lisa e Glândulas



1. Broncoconstrição

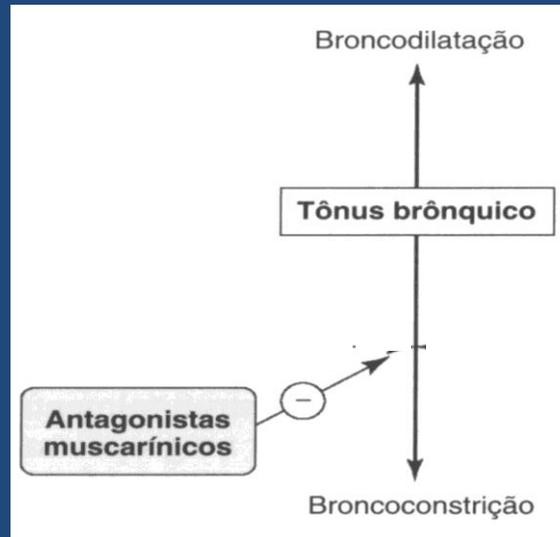
2. ↑ Secreções Brônquicas

Brônquios



M3

1. **Broncodilatação**
2.  **Secreções Brônquicas**

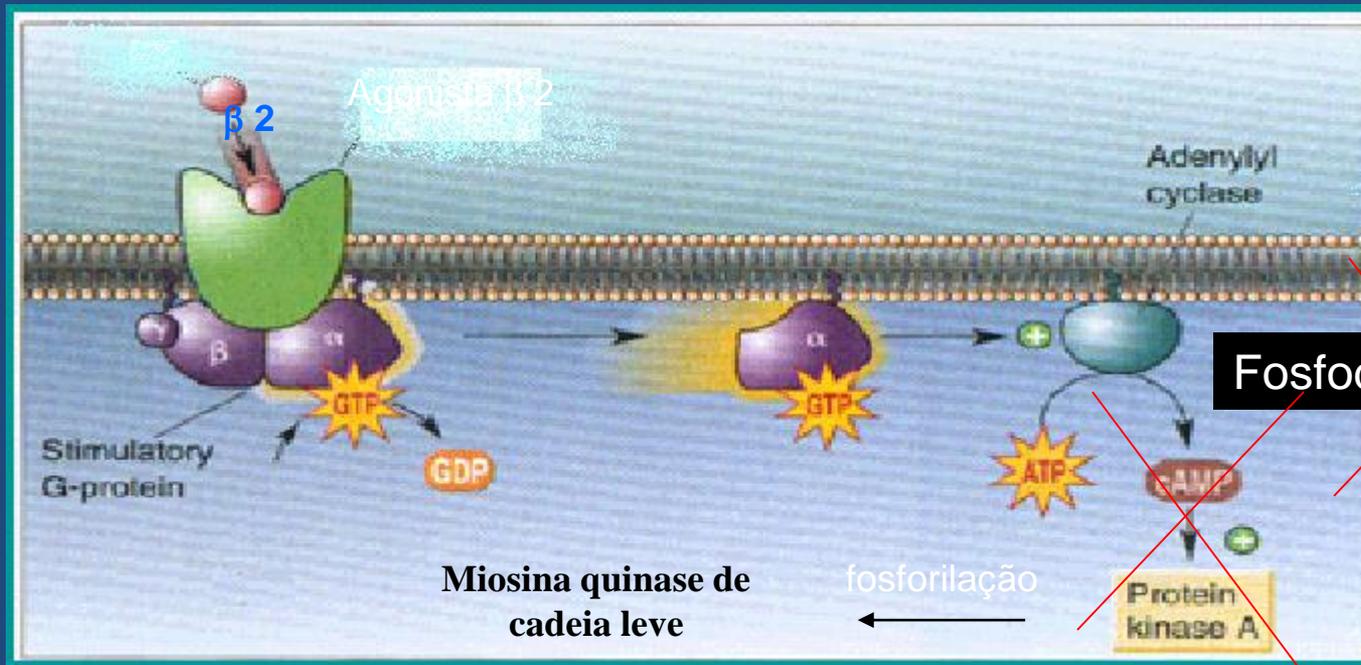


Preferencial uso:
inalação, evita
efeitos cardíacos

Metilxantinas:

Principal fonte em bebidas: chá, cacau e café

Principais Metilxantinas: Teofilina, teobromina e Cafeína



Agem também como antagonista do receptor de adenosina, especialmente a cafeína.

Farmacocinética e uso clínico da teofilina:

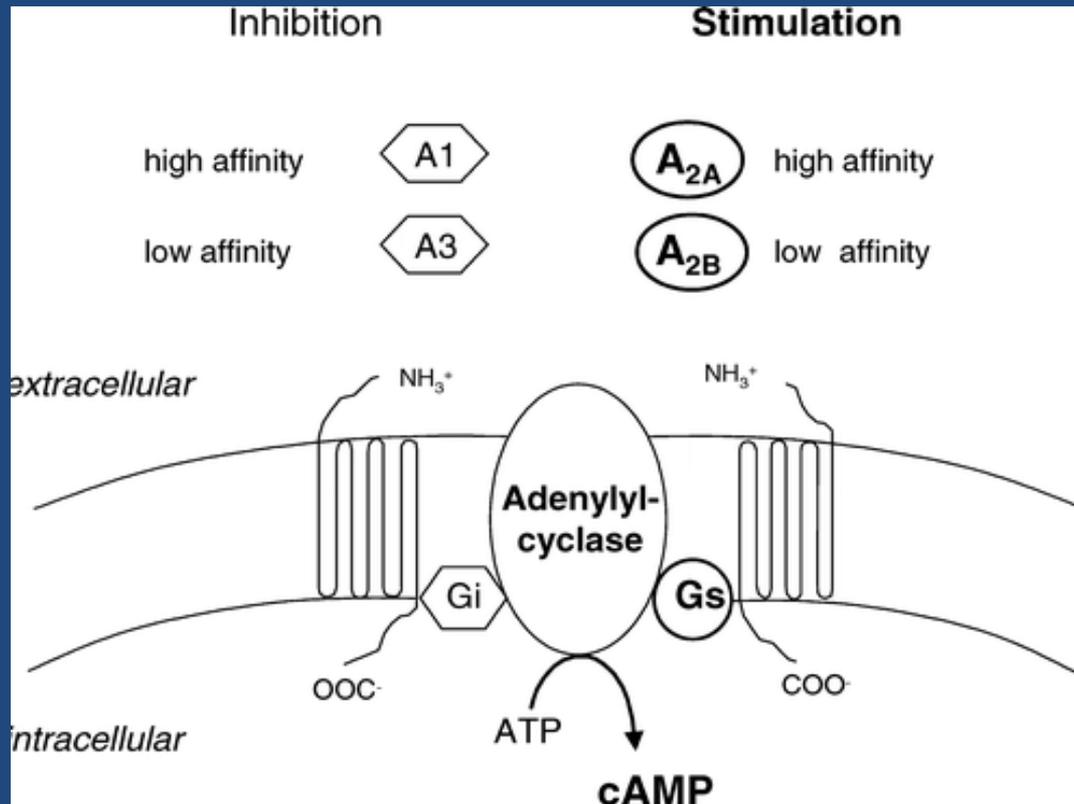
- Administração por vias parenteral, oral e retal (são irritantes da vias respiratórias);
- Teofilina (principal preparação: aminofilina) é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e sofre metabolismo hepático;
- Concentrações > 20 ug/mL perigo de convulsões e arritmias cardíacas → monitorar as concentrações sanguíneas

Fatores que ↑ [] plasmática da teofilina: idade avançada, infecções virais agudas, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, uso de drogas como eritromicina, alopurinol, cetoconazol e cimetidina.

Efeitos indesejáveis da Teofilina

- **Distúrbios gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos), cefaléia, agitação e tremor;**

Receptores de Adenosina



Resumo Parcial

Broncodilatadores:

- **Agonistas β -adrenérgicos:** Ativação $\beta_2 \rightarrow$ Aumento de AMPc \rightarrow broncodilatação. Controle a curto prazo da obstrução das vias aéreas.
- **Metilxantinas:** Inibe fosfodiesterase \rightarrow Aumento de AMPc \rightarrow broncodilatação.
- **A ativação dos receptores M3 nos brônquios e glândulas leva ao:** Acúmulo de cálcio intracelular \rightarrow contração e secreção das glândulas. Anticolinérgicos bloqueiam o efeito da estimulação vagal.

TRATAMENTO DA ASMA *Anti-* *inflamatórios*

- **CORTICOSTERÓIDES INALADOS**

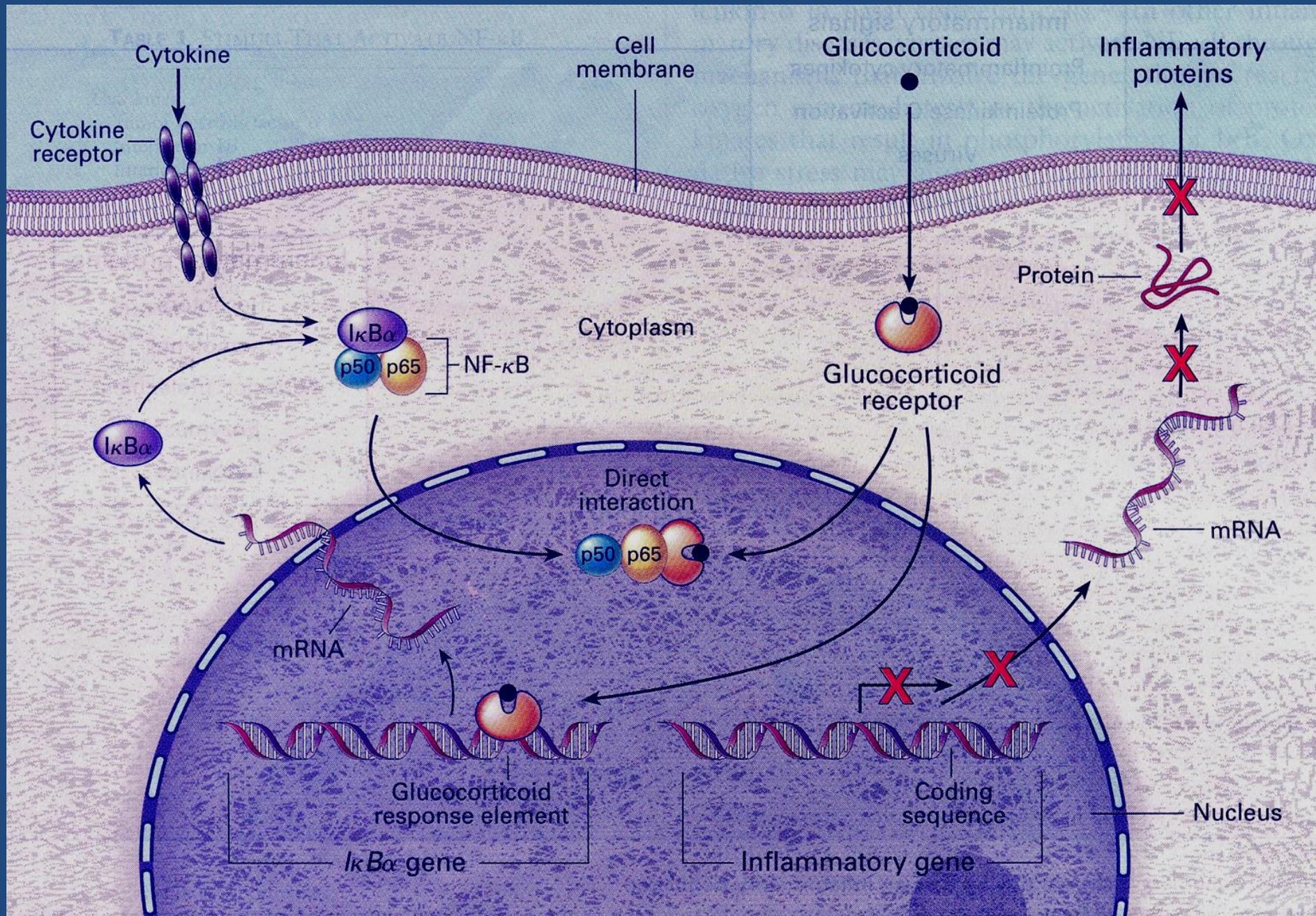
Beclometasona (curta ação), Budesonida, Fluticasona, mometasona e triancinolona, ciclesonida (pro-droga ativado por esterase presente epitélio brônquico),

- Medicamentos de PRIMEIRA ESCOLHA na asma
- Apresentação em pó seco
- Associados com agonista β_2 adrenérgico de longa ação
- Higiene oral após o uso (candidíase)

TRATAMENTO DA ASMA

Anti-inflamatórios

- **CORTICOSTERÓIDES ORAIS**
Prednisona, Prednisolona, Deflazacort
- **Uso com muitos efeitos colaterais**
- **No controle da asma aguda (consultório ou pronto-socorro)**
- **Manutenção de alguns casos de asma persistente grave**
- **Sempre tentar evitar uso prolongado**



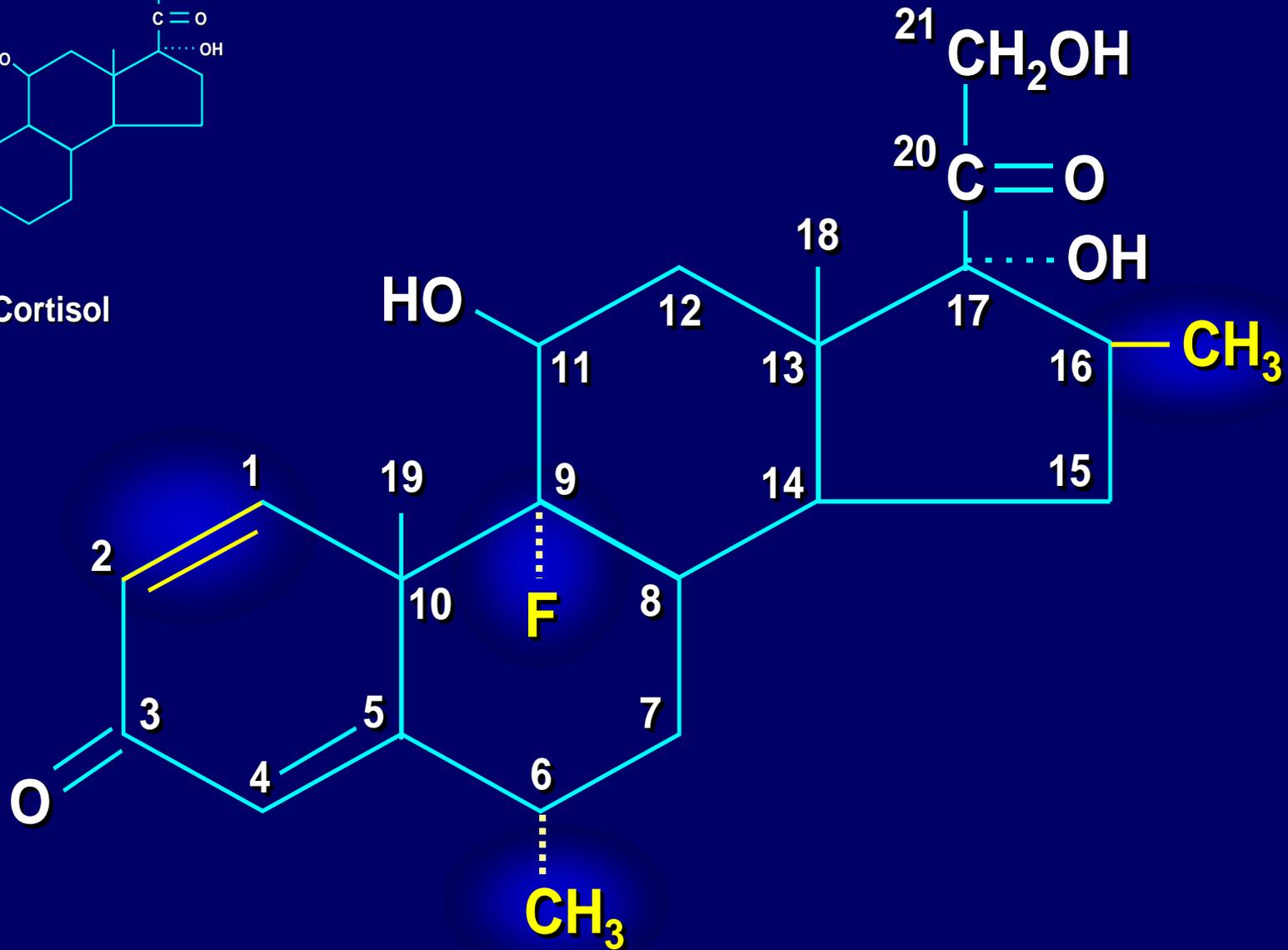
Efeitos Anti-inflamatórios

- Inibição da vasodilatação e permeabilidade vascular;
- Inibição da migração e atividade dos leucócitos;
- Inibição angiogênese e formação de fibrose;
- Inibição da secreção de citocinas por células T ativadas;
- Inibição da produção de citocinas e eicosanóides

Estrutura molecular dos corticosteróides



Cortisol



Aspectos farmacocinéticos corticosteróides

- 90% se ligam às proteínas plasmáticas de modo reversível:
 - CBG (globulina de fixação de corticosteróides ou transcortina) – alta afinidade e baixa capacidade de fixação
 - albumina – baixa afinidade e alta capacidade de fixação

Aspectos farmacocinéticos

- O metabolismo envolve adições seqüenciais de átomos de oxigênio e hidrogênio seguido de conjugação
 - redução da ligação dupla na posição 4,5
 - redução da cetona em C3 para hidroxila
- São excretados principalmente na urina

EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS CORTICOSTERÓIDES

Os efeitos dependerão de fatores como: dose diária, frequência e forma de administração da droga.

- **Inalatórios:** candidíase orofaríngea;
- **Em adultos:** hipertensão intra-ocular, glaucoma, cataratas, osteoporose;
- **Em crianças:** doses superiores a 400 mg de beclometasona ou equivalente podem suprimir adrenal e causar atraso do crescimento;
- **Usuários crônicos:** retenção hídrica, osteoporose, hiperglicemia, obesidade, imunossupressão, hipertensão arterial, diabetes, psicose.

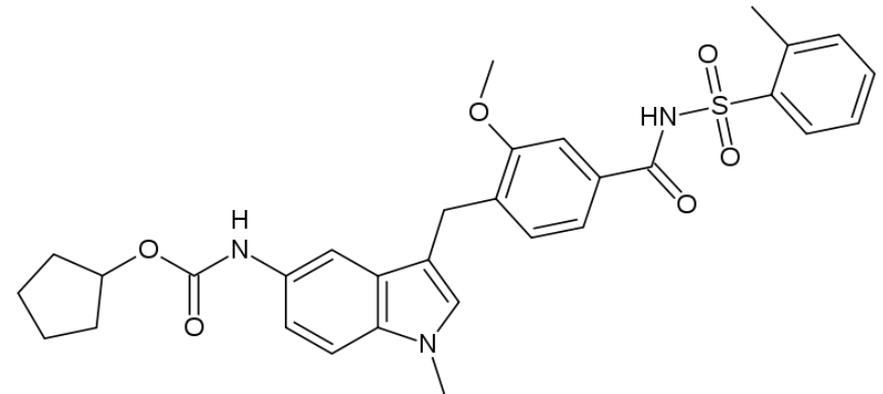
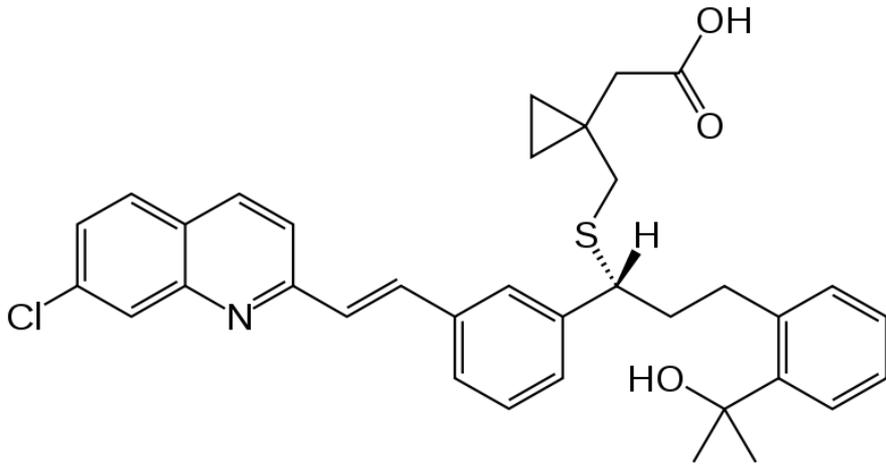
TRATAMENTO DA ASMA

leucotrienos

Anti-

Montelukaste (Singulair

Zafirlucaste (Accolate)

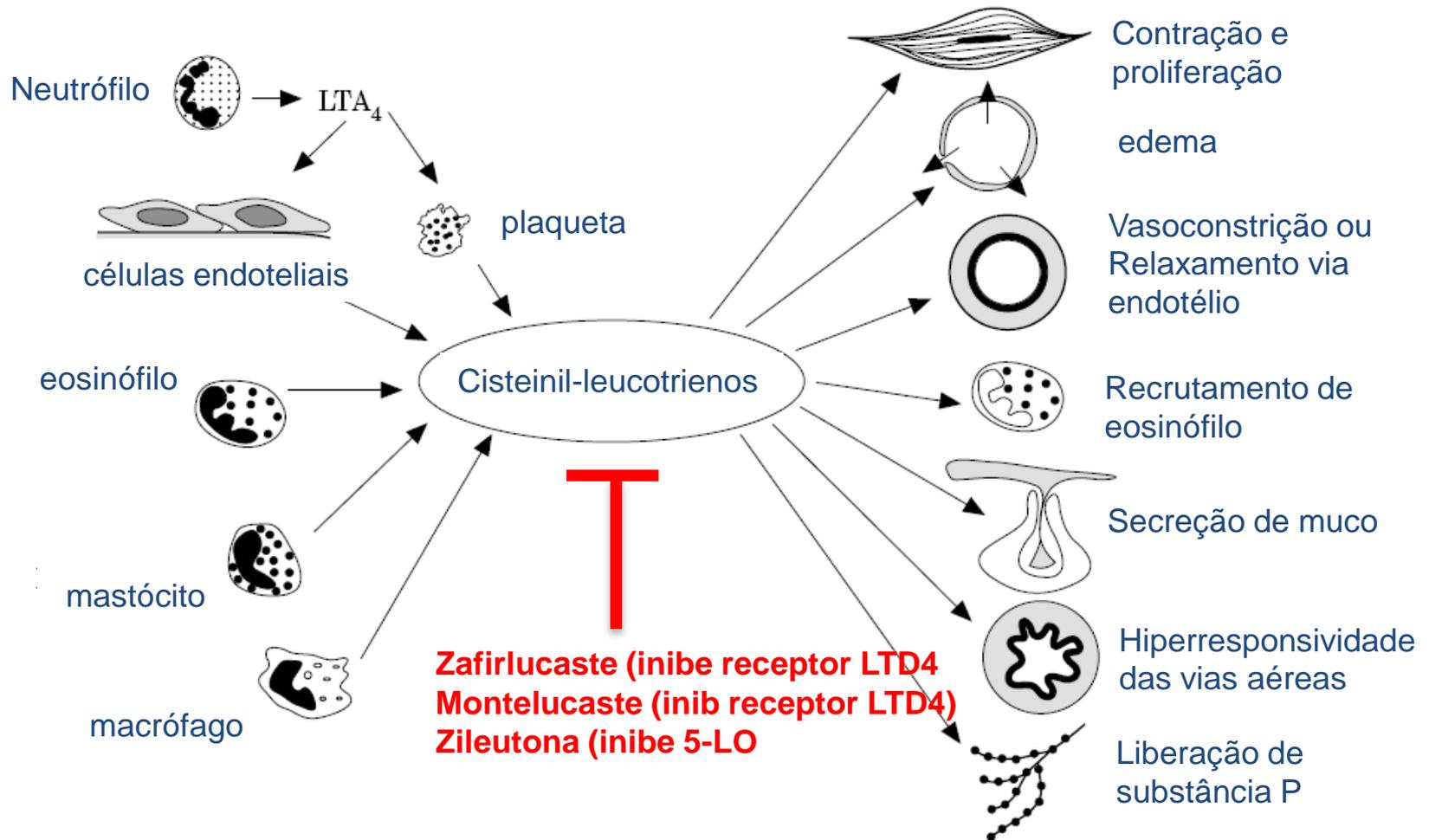


Antagonistas competitivos seletivos do receptor cysLT1

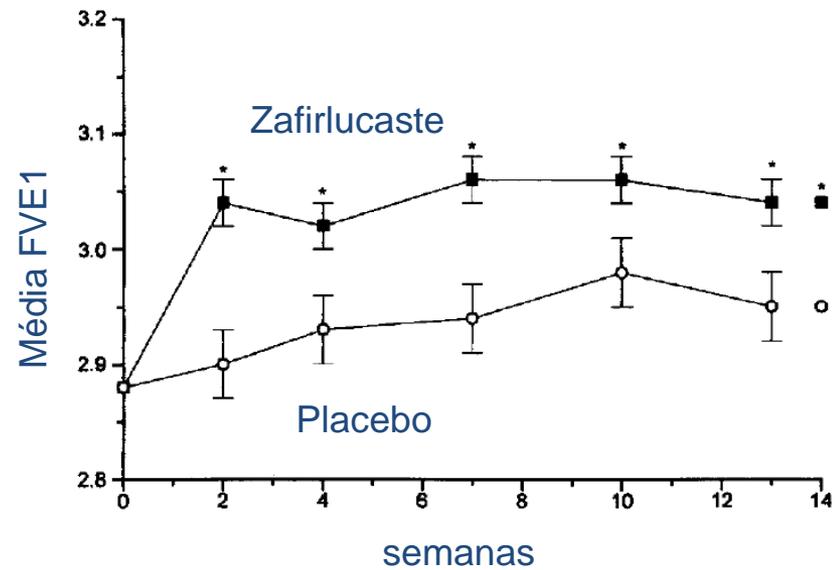
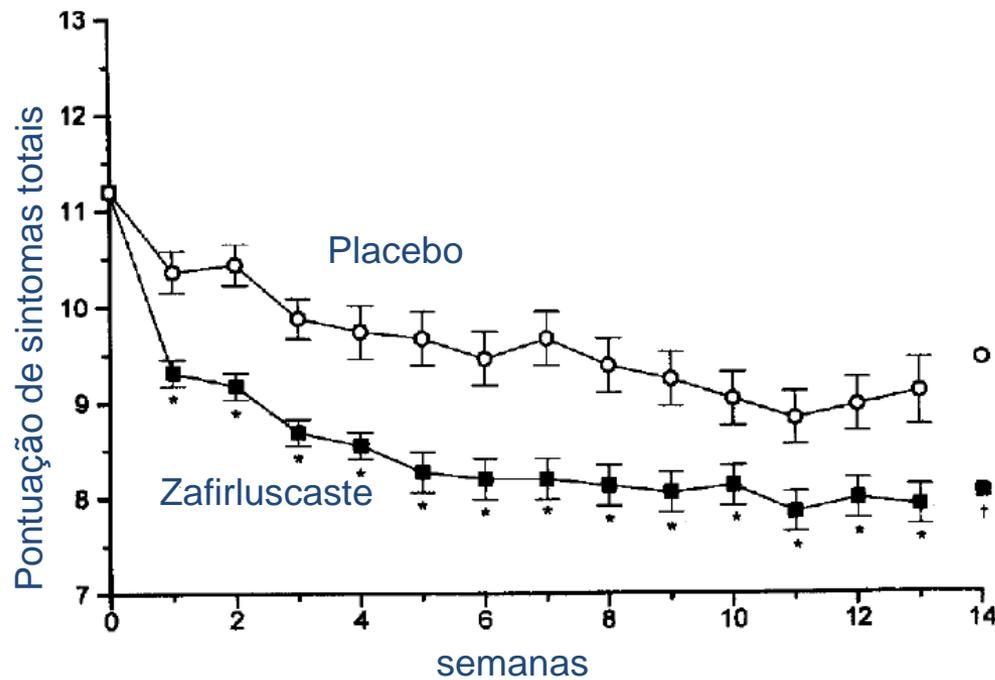
Síntese de Leucotrienos



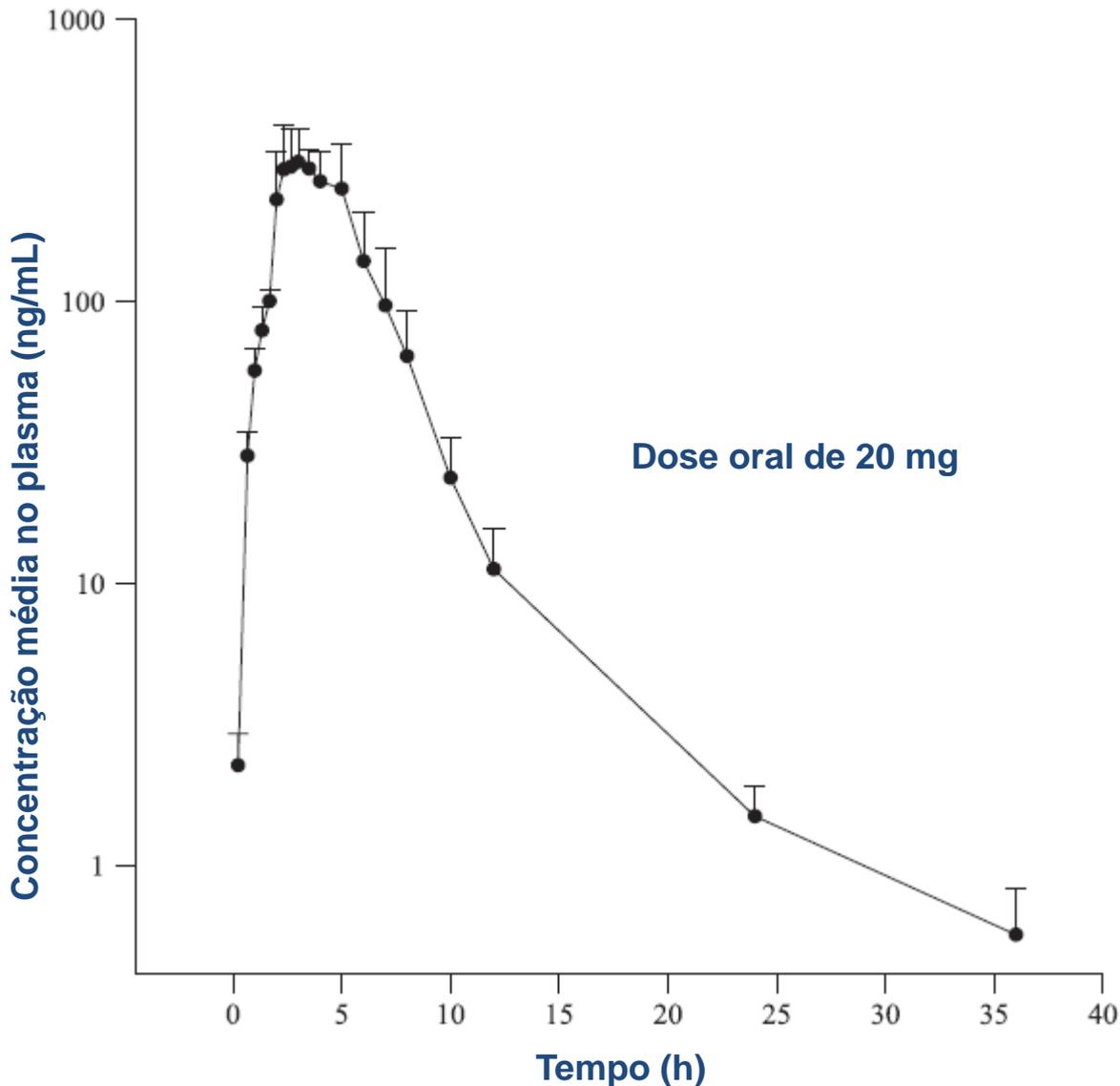
Efeitos dos cisteinil-leucotrienos



Zafirlucaste melhora os sintomas da asma e aumenta a fração de expiração



Farmacocinética **Zafirlucaste**



Bem absorvido por via oral;

Ligação as proteínas plasmáticas;

$T_{max} = 3,44 \pm 1,39$ h

$T_{1/2} = 5,5 \pm 0,36$ h

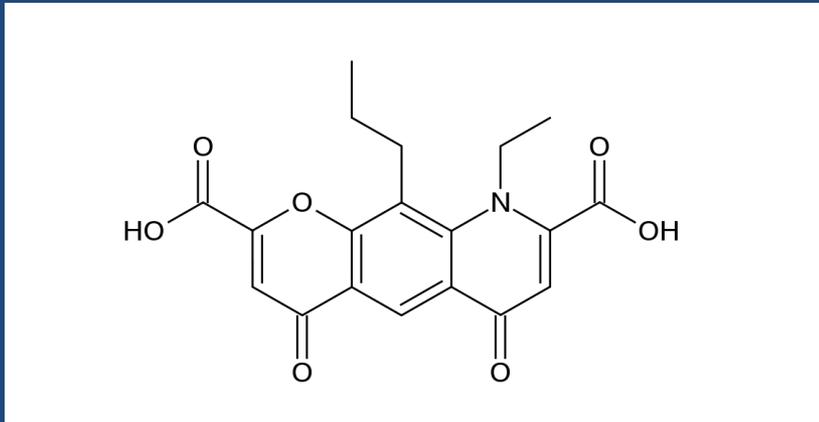
ANTILEUCOTRIENOS

Efeitos indesejados:

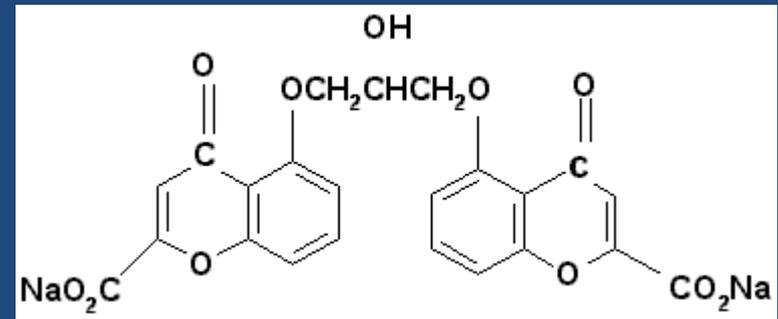
Cefaléia e distúrbios gastro-intestinais;

TRATAMENTO DA ASMA *Anti-* *Inflamatórios - cromonas*

Nedocromil- tilade



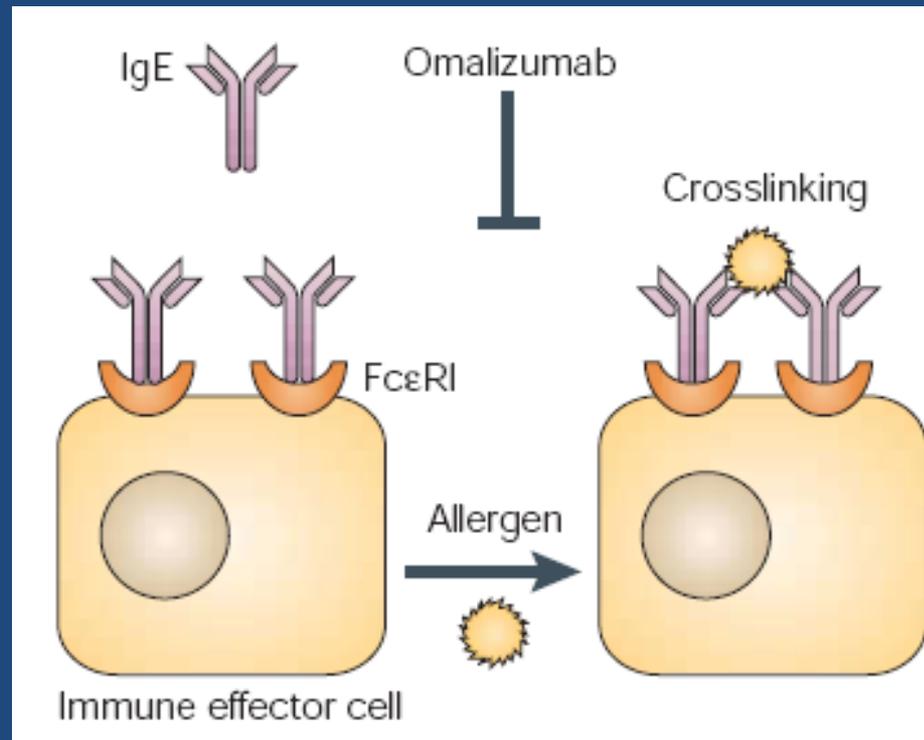
Cromoglicato de Na+ (intal)



Evitar crises asmáticas nos pacientes com asma
branda a moderada

Inibem a liberação de histamina devido efeitos canais
de cloro

Terapia anti-IgE



Terapia anti-IgE

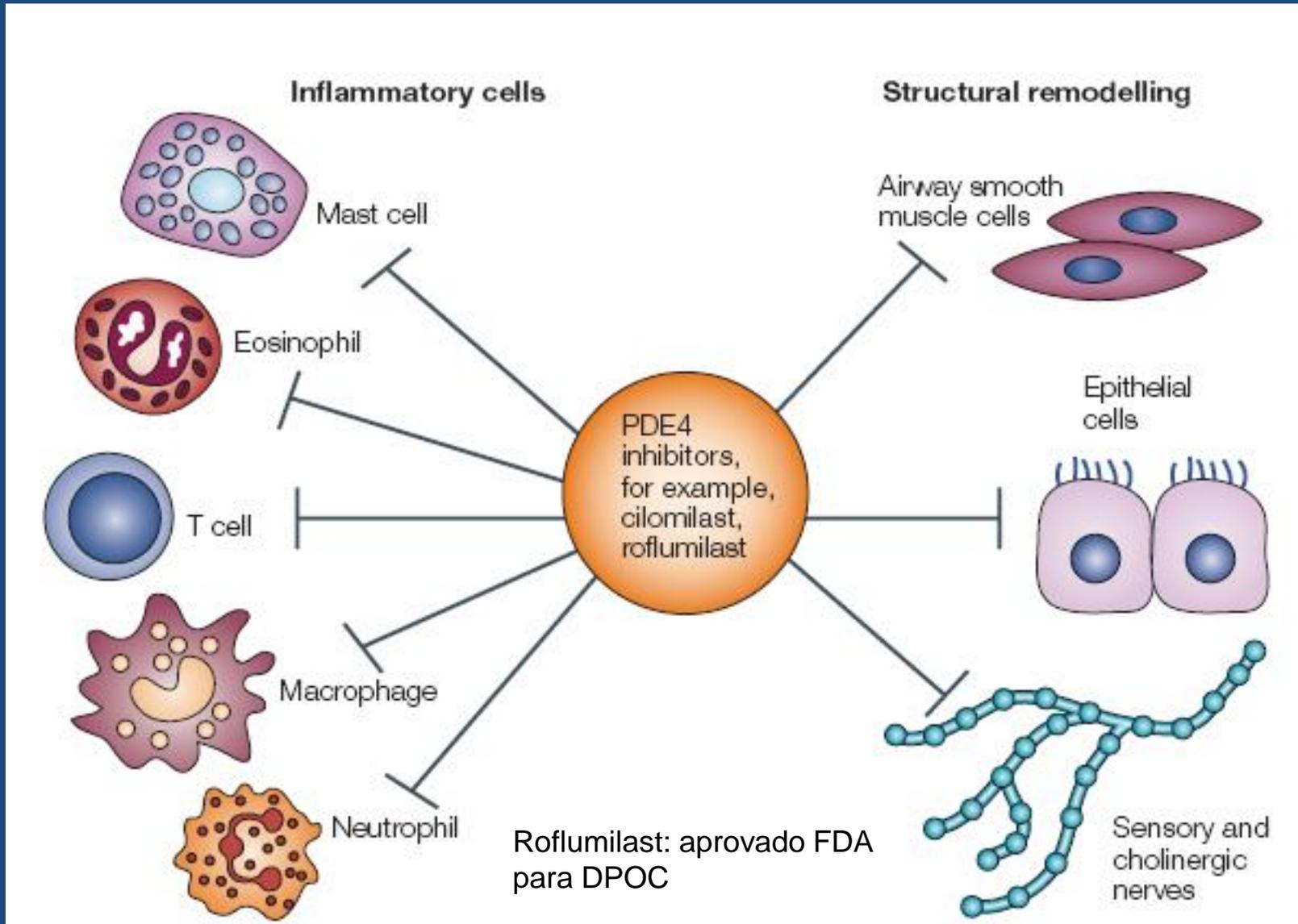
- **Omalizumab – administrado s.c. a cada 2 a 4 semanas.**
- **Inibe a porção Fc que liga ao receptor nos mastócitos (FC ϵ -R1 e FC ϵ -R2).**
- **Biodisponibilidade de 60%;**
- **Tmax 7 a 8 dias;**
- **Meia-vida de 26 dias.**

Antiinflamatórios

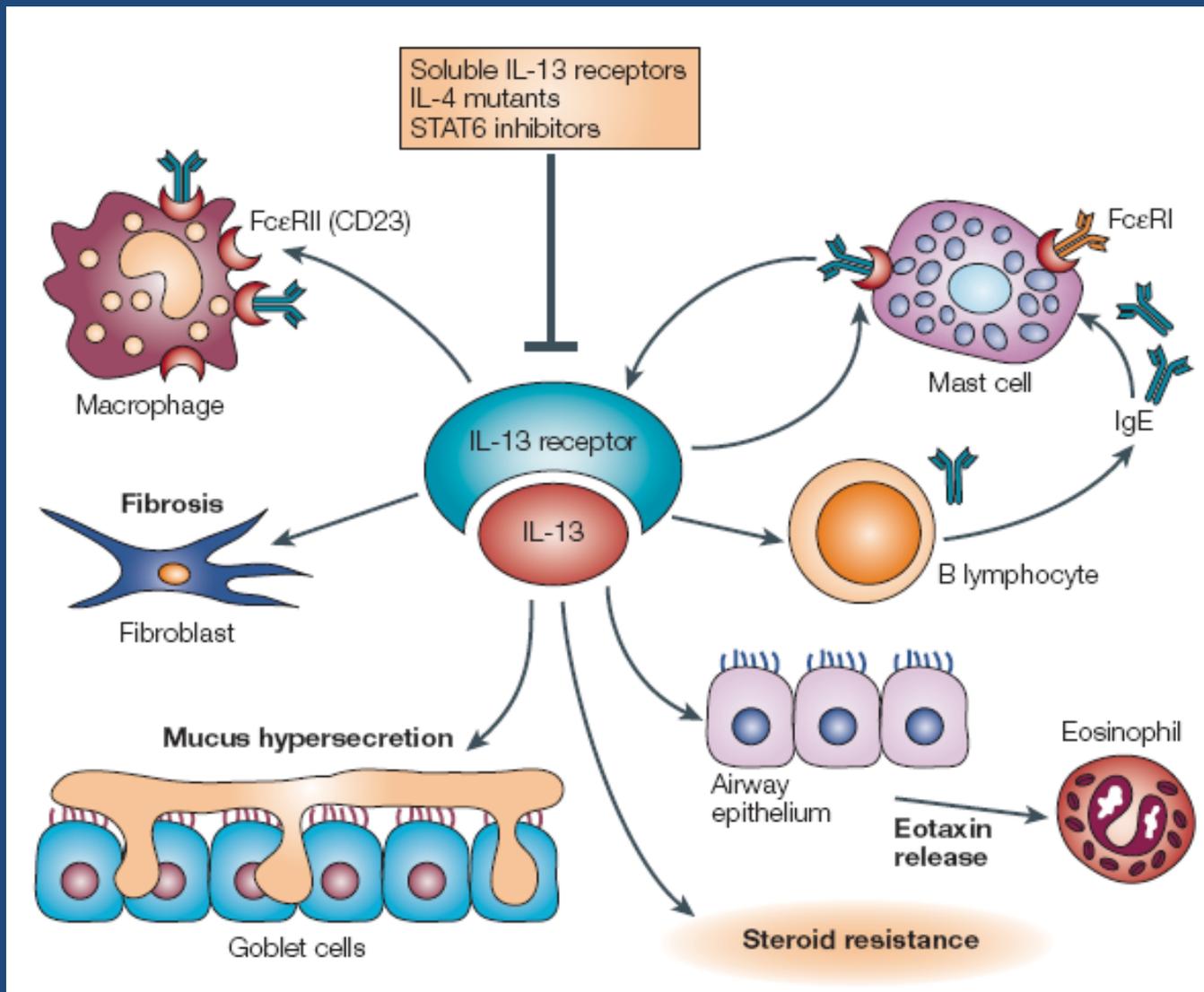
- **Cromoglicato:** Impede a liberação histamina (vasodilatação, produção de muco, broncoconstrição). Uso no controle de ataques.
- **Antagonistas do receptor de leucotrieno:** Impede ligação leucotrieno ao receptor → impede a ação: Broncoconstrição, edema de mucosa, hipersecreção de muco;
- **Corticóides:** inibem a síntese de mediadores inflamatórios: broncoconstrição, edema de mucosa, hipersecreção de muco;
- **Anticorpo anti IgE:** inibe a ligação da IgE aos mastócitos → inibe a degranulação. Profilaxia e tratamento da asma.

Perspectivas

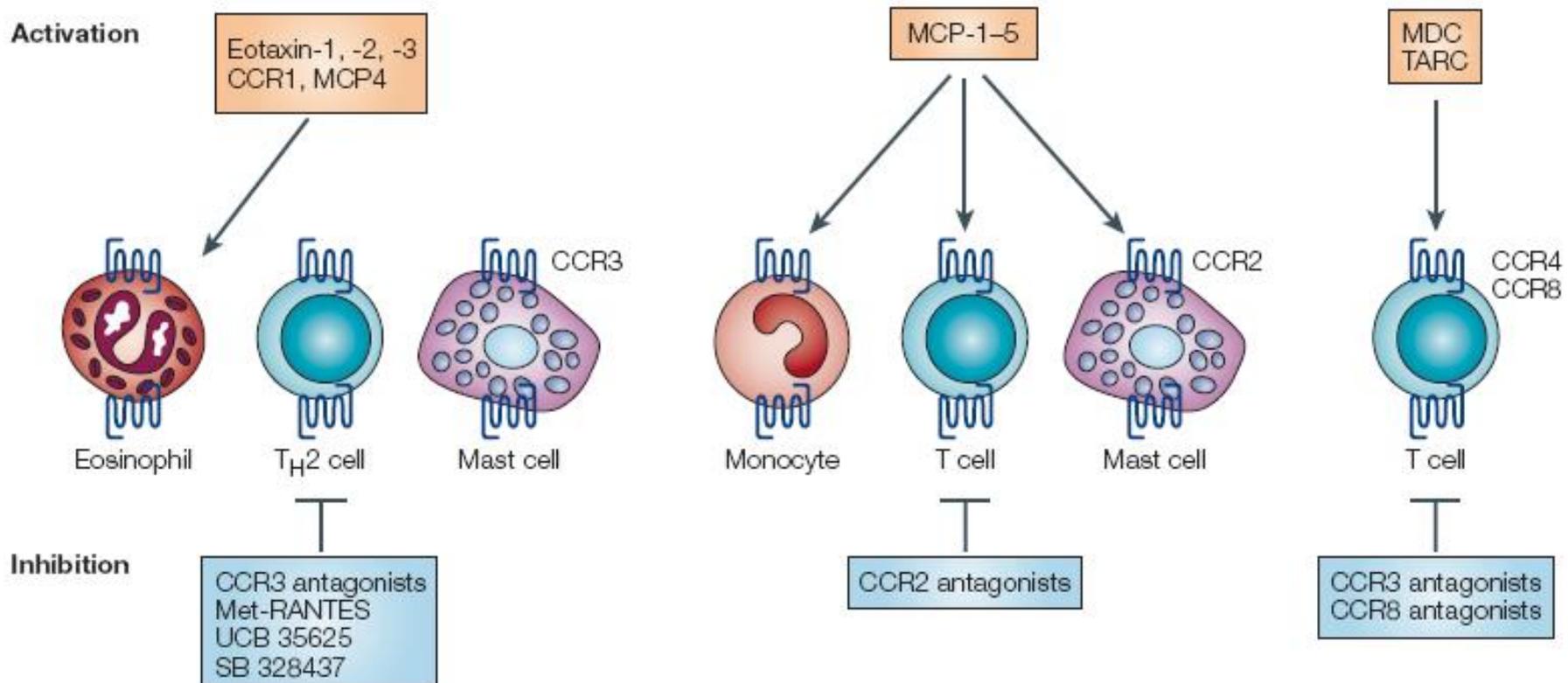
Inibidores da fosfodiesterase 4



Inibição da IL-13

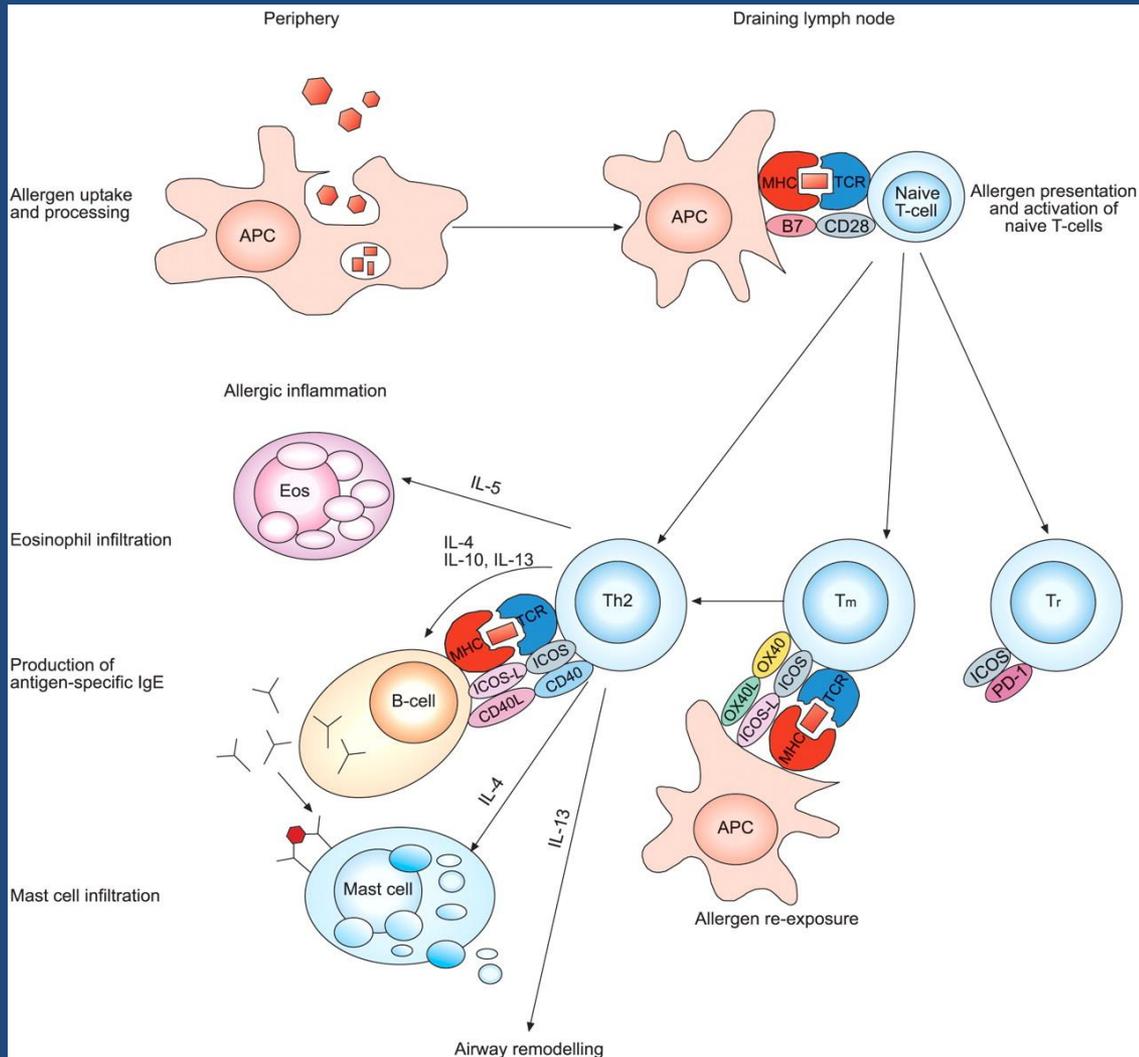


Antagonistas de receptores de quimiocinas



Fernando de Queiroz Cunha
fdqcunha@fmrp.usp.br

ASTHMA



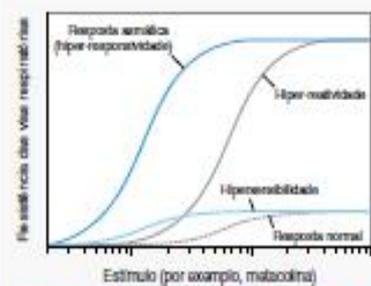


Fig. 44.2 Hiper-reatividade das vias respiratórias na asma. Os indivíduos não-asmáticos apresentam uma resposta de baixo nível a um estímulo, que produz broncoconstrição leve ou nenhuma broncoconstrição em doses normais a elevadas (resposta normal). O paciente asmático apresenta vias respiratórias hiper-reativas, que exibem broncoconstrição exagerada com baixas doses de estímulo (hiper-reatividade). Os dois componentes da hiper-reatividade são a hiper-sensibilidade (uma resposta normal a doses anormalmente baixas de um estímulo) e a hiper-reatividade (uma resposta exagerada a doses normais a elevadas de um estímulo).

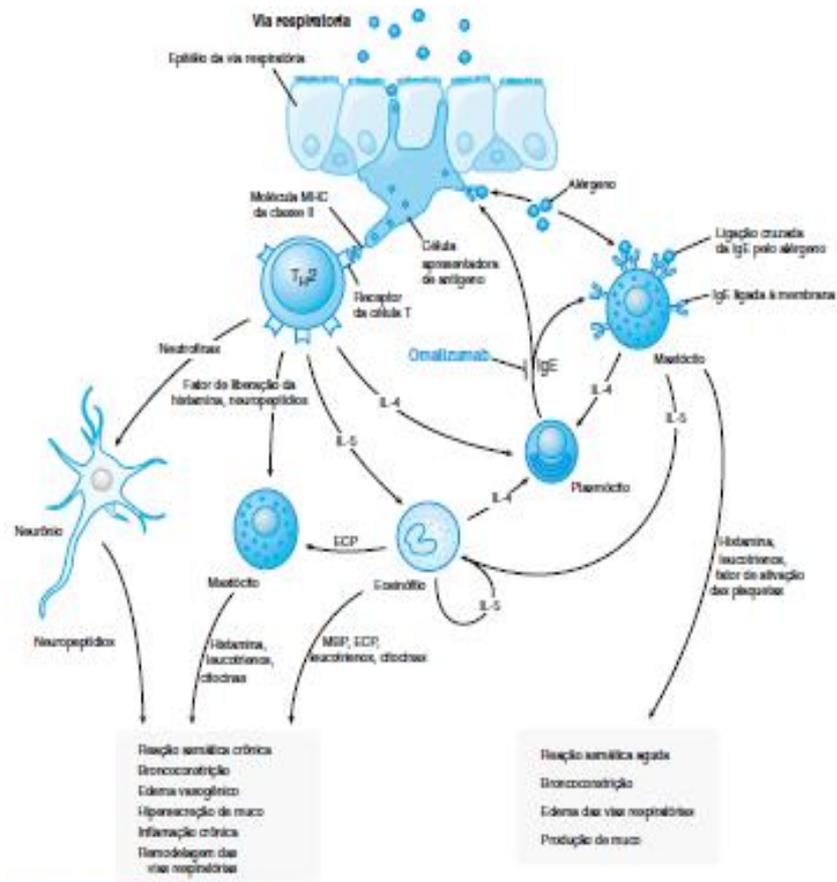


Fig. 44.3 A resposta alérgica na asma. A asma produz respostas inflamatórias agudas e crônicas nas vias respiratórias. As células apresentadoras de antígeno ligam-se e processam alérgenos, apresentando os antígenos a células T CD4+. Essas células diferenciam-se em linfócitos T_{H2} produtores de citocinas. As células T_{H2} liberam IL-4 e IL-5, que recrutam células B e eosinófilos, respectivamente. As células B diferenciam-se em plasmócitos produtores de IgE, e a IgE liga-se aos receptores FcεR1 presentes nos mastócitos e em células apresentadoras de antígeno. Após reexposição ao alérgeno, ocorre ligação cruzada da IgE ligada ao FcεR1, induzindo a degranulação do mastócito e a liberação de mediadores inflamatórios pré-formados e recém-produzidos – incluindo histamina, citenil leucotrienos, fator de ativação das plaquetas e outras citocinas –, que provocam a reação asmática aguda. Concomitantemente, as células T_{H2} e os mastócitos produzem IL-5 circulante, que recruta os eosinófilos, e as células T_{H2} também liberam produtos que estimulam mastócitos e neurônios locais. Em seu conjunto, os mediadores inflamatórios e as enzimas catabólicas produzidas pelos eosinófilos, mastócitos e neurônios provocam uma reação asmática crônica, caracterizada por broncoconstrição, edema das vias respiratórias, hipersecreção de muco, inflamação crônica e remodelagem das vias respiratórias. O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o domínio de ligação do FcεR1 na IgE. Ao impedir a ligação da IgE ao receptor de IgE (FcεR1) nos mastócitos, o omalizumab inibe a degranulação dos mastócitos após reexposição ao alérgeno e, por conseguinte, modula a reação alérgica aguda. O omalizumab também inibe o FcεR1 sobre as células apresentadoras de antígeno, diminuindo o processamento do antígeno e a sua apresentação aos linfócitos CD4+. Como o alérgeno induz a diferenciação de um menor número de células T imaturas em linfócitos T_{H2}, a reação asmática crônica também é atenuada.

Inflamação Imediata e Tardia na Asma

Fase imediata
Histamina
Leucotrienos
Prostaglandinas

Fase tardia
Leucotrienos
Citocinas (IL-4, IL-5, IL-13)
Células inflamatórias (eosinófilos)

