

Integrado I

Anti-asmáticos

João Agostinho Machado-Neto

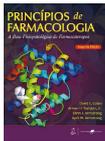
Departamento de Farmacologia – ICB – USP

Agosto/2020

Sumário

- Caso clínico
- Revisão sobre fisiopatologia da asma
- Farmacologia dos anti-asmáticos

Referências



Golan et al., Princípios de Farmacologia, 2 ed., 2009.



Clark et al., Farmacologia Ilustrada, 5 ed., 2013.



Brunton et al., As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman, 12 ed., 2012.



Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012

Caso Clínico

Ahmad, um estudante de 14 anos de idade cursando o ensino fundamental, tem uma longa história de rinite alérgica. Foi diagnosticado pela primeira vez com asma aos 6 anos. Ahmad joga futebol durante o recreio, mas frequentemente é obrigado a abandonar a partida, devido à dificuldade em respirar. Vem enfrentando problemas na escola, devido às suas frequentes faltas motivadas pelas exacerbações da asma. Quando a asma foi diagnosticada pela primeira vez, o médico prescreveu **teofilina**, um comprimido duas vezes ao dia. Desde então Ahmad continua tomando a sua medicação. Algumas vezes, ele também se auto-administra um **medicamento inalado contendo epinefrina**, embora, depois disso, tenha alguma dificuldade em se concentrar pelo fato de sentir-se **“muito nervoso”**. Em casa, Ahmad acorda muitas vezes com tosse e sensação de constrição no tórax. Os sintomas aparecem quando Ahmad fica exposto a gatos ou a fumaça de cigarro. Uma noite, sofre uma grave crise de asma, que ele não consegue controlar com o spray de epinefrina. Ahmad é levado à emergência do hospital local. Descreve a **sensação de um grande homem estar sentado sobre o seu tórax, enquanto está tentando respirar por um estreito canudo**. Apresenta tosse incessante, com escarro espesso e claro. O exame do tórax é notável pela presença de sibilos expiratórios bilaterais e fase expiratória prolongada. Os exames de laboratório revelam uma contagem total de leucócitos normal (8.200 células/L), porém com excesso de eosinófilos (9%).

Caso Clínico

O médico que o atende dá a Ahmad **salbutamol**, um broncodilatador administrado na forma de **aerossol nebulizado**. A sibilância melhora, porém Ahmad também apresenta **tremor e batimentos rápidos do coração**. A seguir, o médico administra uma infusão intravenosa de **hidrocortisona**, um glicocorticóide, para tratar a inflamação das vias respiratórias. A cada 2 horas, Ahmad recebe salbutamol por nebulizador. No final da noite, Ahmad sente que ele voltou a respirar confortavelmente. Ao receber alta da emergência, a sua mãe recebe uma prescrição de um medicamento esteróide inalado, a **fluticasona**. Ahmad é instruído a utilizar o inalador de fluticasona duas vezes ao dia, bem como um inalador de salbutamol para substituir o **spray** de epinefrina. Com esses novos medicamentos, Ahmad tem menos crises de asma, embora continue acordando várias noites durante a semana com sintomas de asma. Ahmad utiliza o inalador de salbutamol várias vezes ao dia para aliviar a tosse e a sibilância. **Constata que o spray de esteróide irrita sua garganta**, e ele não está levando o uso da medicação tão a sério como deveria. Naquele mesmo ano, durante um **checkup**, o novo médico de Ahmad recomenda a interrupção dos comprimidos de teofilina e prescreve, em seu lugar, um inalador de combinação contendo **fluticasona e salmeterol**, um broncodilatador de ação longa. Aconselha também Ahmad a utilizar o inalador de salbutamol quando necessário. Com esse novo esquema, Ahmad finalmente percebe que a asma está sob controle e que ele consegue jogar futebol e ter um melhor desempenho na escola.

Caso Clínico

1. Por que Ahmad desenvolveu asma?
2. Por que a epinefrina causou ansiedade? Por que o salbutamol produziu menos efeitos adversos?
3. Como a teofilina atua, e por que o novo médico de Ahmad interrompeu o seu uso?
4. Por que a fluticasona causou irritação local da garganta, e o que Ahmad poderia fazer para evitar esse efeito indesejável?
5. Por que os medicamentos para asma são, em sua maioria, administrados por via pulmonar, e não na forma de comprimidos?

Asma

- A asma é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo, com cerca de 300 milhões de pessoas afetadas,
- A prevalência está aumentando em muitos países, especialmente em crianças,
- A asma é uma das principais causas de ausência de escola e trabalho,
- Os gastos com saúde na asma são muito altos.

Asma: o que sabemos

- A asma é uma doença crônica comum e potencialmente grave que pode ser controlada, mas não curada,
- A asma causa sintomas como chiado no peito, falta de ar, aperto no peito e tosse que variam ao longo do tempo em sua ocorrência, frequência e intensidade,
- Os sintomas estão associados a um fluxo de ar expiratório variável, ou seja, dificuldade em respirar o ar para fora dos pulmões devido a:
 - Broncoconstrição (estreitamento das vias aéreas)
 - Espessamento da parede das vias aéreas
 - Muco aumentado
- Os sintomas podem ser desencadeados ou agravados por fatores como infecções virais, alérgenos, fumaça de tabaco, exercícios e estresse.

Asma: Definição

A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas.

Ela é definida pela história de sintomas respiratórios, como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam com o tempo e a intensidade, juntamente com a limitação variável do fluxo aéreo expiratório.

Asma: Classificação

Quadro 11 - Classificação da intensidade das exacerbações em crianças e adultos.

Achado*	Intensidade das exacerbações		
	Leve a moderada	Grave	Muito grave (insuficiência respiratória)
Impressão clínica geral	Sem alterações	Sem alterações	Cianose, sudorese, exaustão
Estado mental	Normal	Normal ou agitação moderada	Agitação, confusão, sonolência
Dispneia	Ausente ou leve	Moderada	Intensa
Fala	Frases completas	Frases incompletas	Frases curtas ou monossilábicas.
Musculatura acessória*	Retrações leves/ausentes	Retrações acentuadas	Retrações acentuadas
Sibilância	Ausentes com MV normal, localizados ou difusos	Localizados ou difusos	Ausentes com MV diminuído
FR, ciclos/min [†]	Normal ou aumentada	Aumentada	Aumentada
FC, bpm	≤ 110	> 110	> 140 ou bradicardia
PFE, % previsto	> 50	30-50	< 30
SpO ₂ , %	> 95	91-95	≤ 90
PaO ₂ , mmHg	Normal	Ao redor de 60	< 60
PaCO ₂ , mmHg	< 40	< 45	≥ 45

MV: murmúrio vesicular. *A presença de vários parâmetros, mas não necessariamente de todos, indica a classificação geral da crise. †Músculos intercostais, fúrcula ou esternocondriostenoide. ‡FR em crianças normais: < 2 meses, < 60 ciclos/min; 2-11 meses, < 50 ciclos/min; 1-5 anos, < 40 ciclos/min; 6-8 anos, < 30 ciclos/min; e > 8 anos, igual a FR para adultos. Fontes: Global Initiative for Asthma, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Turner.²⁴⁻²⁶

Hiper-responsividade

Hipersensibilidade

Resposta normal à estímulo reduzido

Rápida

Desvio da curva à esquerda

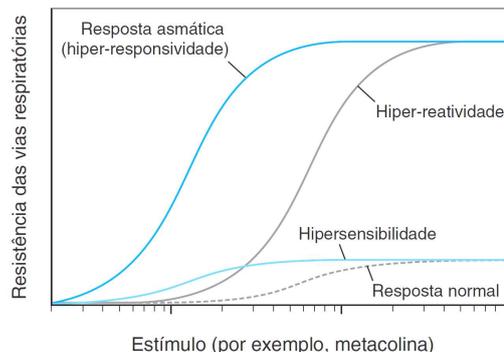
Hiperreatividade

Resposta exagerada à estímulo normal ou aumentado

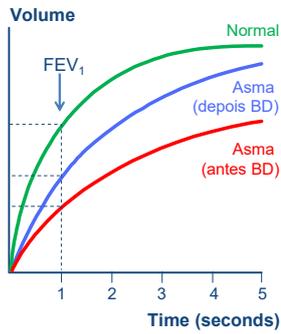
Vigorosa

Desvio da curva para cima

Hiper-responsividade

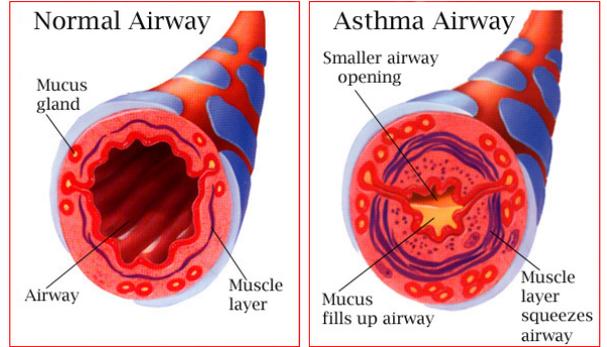


Traçados espirométricos típicos

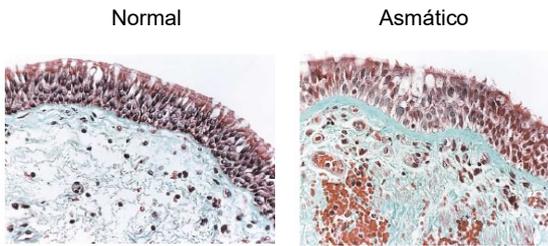


BD: broncodilatador
FEV₁: volume expiratório máximo no primeiro segundo

Asma: remodelamento brônquico



Asma: remodelamento brônquico



Controle fisiológico da contração brônquios

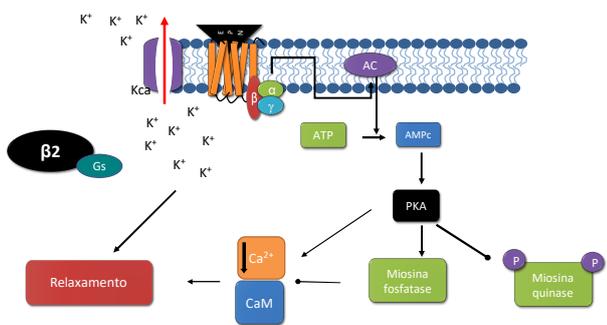
Asma - Bronquios inflamados

Bronquio normal

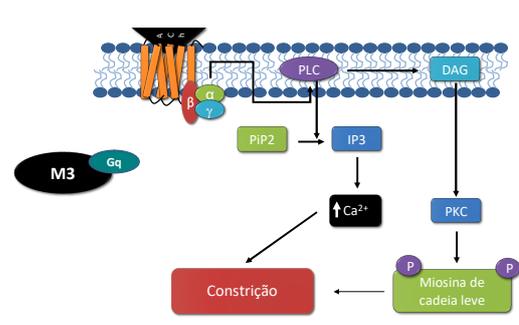
Pulmão

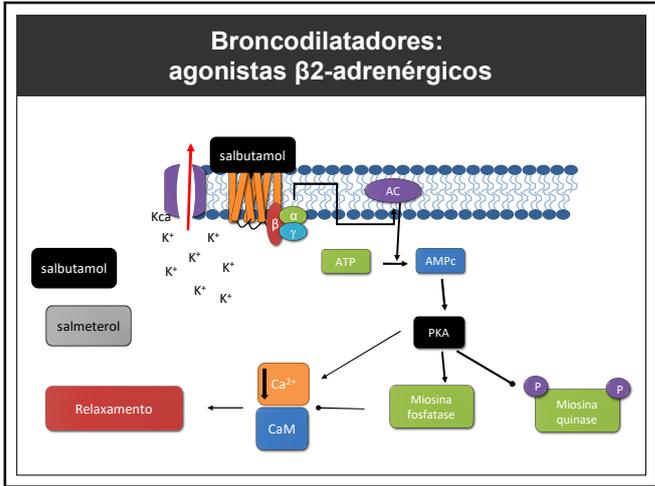
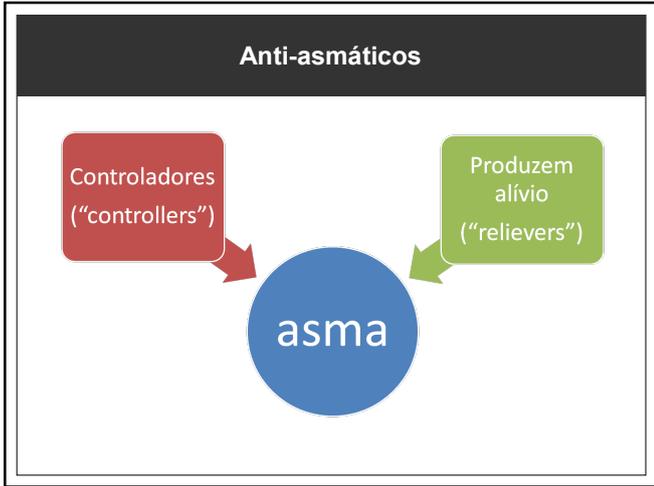
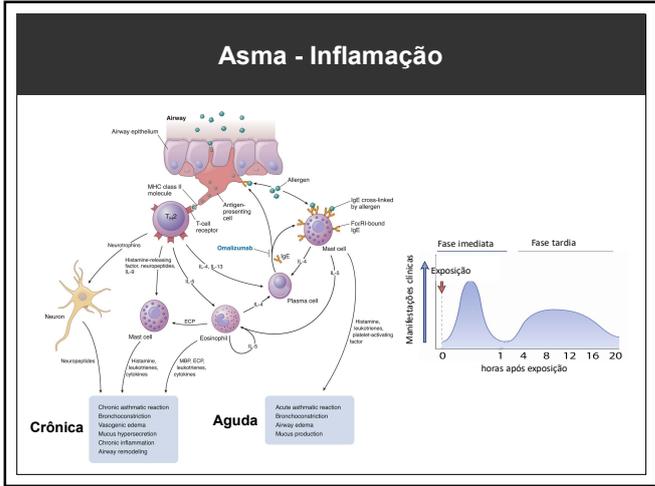
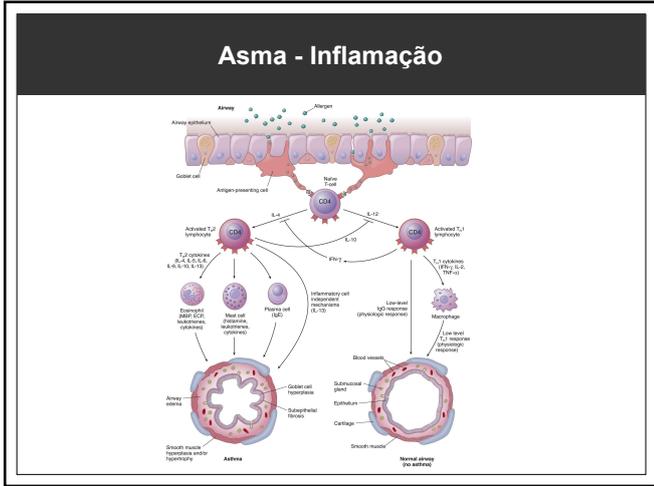
- SNS = adrenalina
- SNP = acetilcolina

Broncodilatação



Broncoconstrição





Agonistas β2-adrenérgicos

AGENTES DE CURTA DURAÇÃO

- Salbutamol, terbutalina e fenoterol
- Início rápido de ação: 15 a 30 min
- Pico: 30 a 60 min
- Duração de ação: 4 a 6 horas

Alívio dos sintomas

AGENTES DE LONGA DURAÇÃO

- Salmeterol e formoterol
- Agentes lipofílicos
- Duração de ação: 12 a 24 horas

Profiláticos

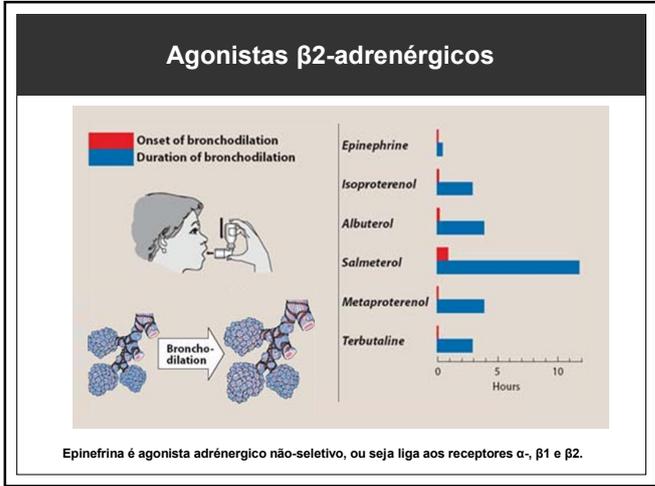
CC(C)NC(O)c1ccc(O)c(O)c1
 Salbutamol

CC(C)NC(O)c1ccc(O)c(O)c1
 Terbutalina

CC(C)NC(O)c1ccc(O)c(O)c1
 Fenoterol

CC(C)NC(O)c1ccc(O)c(O)c1
 Salmeterol

CC(C)NC(O)c1ccc(O)c(O)c1
 Formoterol



Agonistas β 2-adrenérgicos

USO:

- Broncodilatação

ADMINISTRAÇÃO:

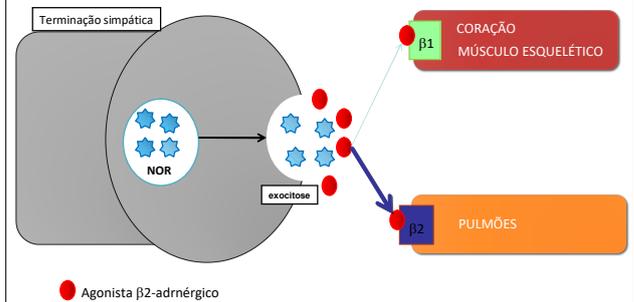
- Pulmonar: aerossol (inalador pressurizado dosimetrado) ou solução para nebulização
- Oral: pouco aceita, apenas pacientes pediátricos ou cuja tosse é agravada com a administração pulmonar.

Efeitos adversos:

- arritmias, aumento da frequência cardíaca



Agonistas β 2-adrenérgicos



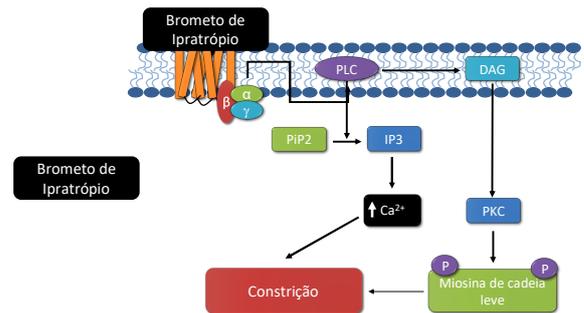
Antagonistas muscarínicos

Pouco utilizado

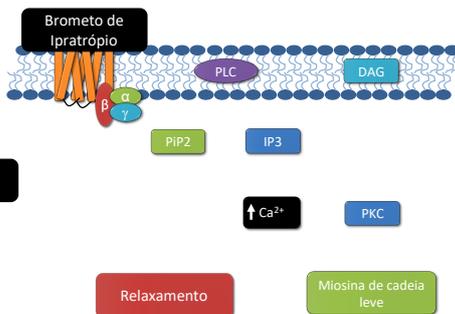
Brometo de ipratrópio

Relativamente seletivo

Antagonistas muscarínicos



Antagonistas muscarínicos



Antagonistas muscarínicos

USO:

- Broncodilatação
- Menor intensidade e duração comparado aos agonistas β -adrenérgicos
- Maior variabilidade interindividual
- Diferenças na ativação de vias colinérgicas interindividuais

ADMINISTRAÇÃO:

- Pulmonar: aerossol (inalador dosimetrado) ou solução para nebulização
- Associação com β -adrenérgicos (albuterol)

Metilxantinas: Teofilina e aminofilina

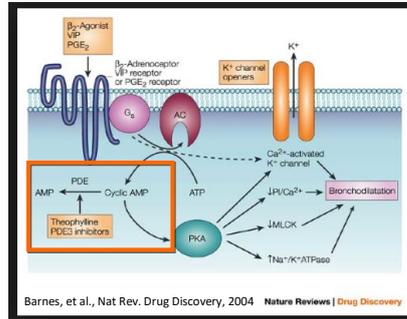
Atualmente representa 3 - 4º linha de tratamento para asma de difícil controle

Muitos efeitos adversos

- efeitos em outros tecidos (como arritmias, insônia)

Biotransformada no fígado pelas CYP1A2 e CYP3A4

Metilxantinas

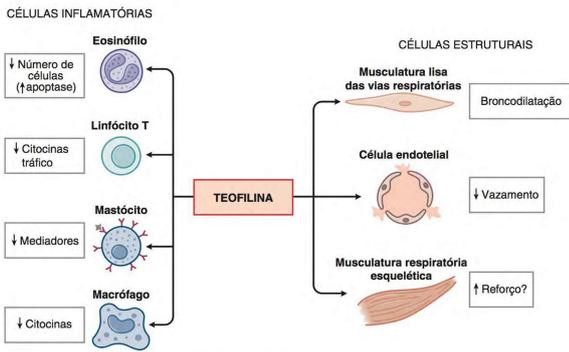


PDE III e IV: pulmão

PDE IV: linfócito T e eosinófilos

Barnes, et al., Nat Rev. Drug Discovery, 2004 Nature Reviews | Drug Discovery

Metilxantinas



Metilxantinas

USO:

- Broncodilatação

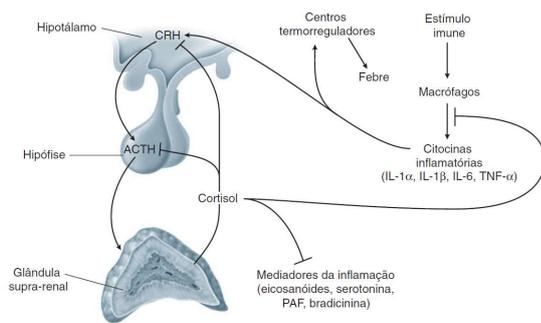
ADMINISTRAÇÃO:

- Oral: principalmente com comprimidos de liberação modificada (8, 12 ou 24 h)

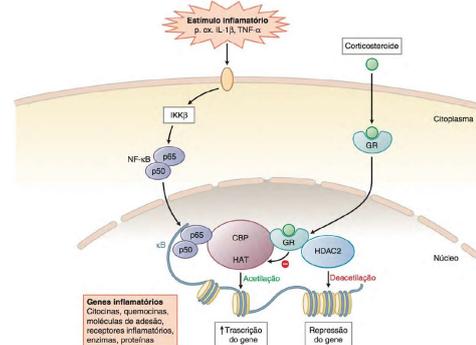
FARMACOCINÉTICA:

- $t_{1/2}$ = 20-36 h
- Absorção rápida e completa
- Presença de alimentos altera PK
- Eliminação primordialmente pela urina (~15% inalterada)

Glicocorticóides: regulação



Glicocorticóides: regulação



Análogos de Glicocorticóides

Também conhecidos como antiinflamatórios esteroidais são utilizados em doses farmacológicas para suprimir a inflamação e as respostas imunes, mas não corrige a etiologia da doença subjacente (apenas limita os efeitos da inflamação)

Mecanismo de ação:

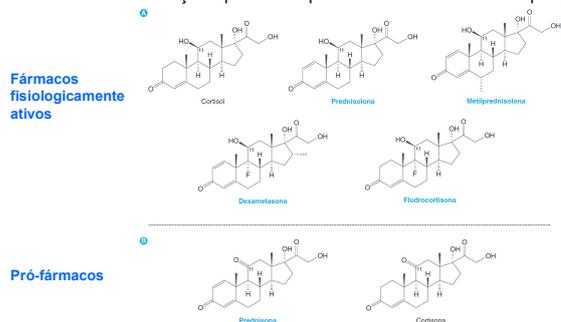
- Inibem a liberação de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α);
- Bloqueiam a síntese de metabólitos do ácido araquidônico (tromboxanos, prostaglandinas e leucotrienos)
- Estabilizam a membrana de basófilos e mastócitos (inibi a liberação de histamina)
- Reduz concentração de linfócitos, basófilos, eosinófilos e monócitos circulantes.

Farmacocinética:

- Via oral (bem absorvido pelo TGI)
- IV, IM, intra-articular, tópico ou inalação (oral ou nasal)
- Liga-se a proteínas plasmáticas (2/3)
- Metabolizados pelo fígado (mais recentes) e excretados pelos rins.

Análogos de Glicocorticóides

A atividade nativa de um glicocorticoide é particularmente importante para fármacos de administração tópica ou em pacientes com insuficiência hepática.

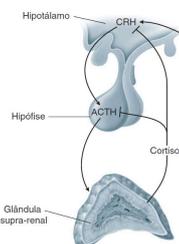


Análogos de Glicocorticóides: Efeitos adversos



Análogos de Glicocorticóides: Retirada

O tratamento crônico com os glicocorticóides leva a supressão do eixo HHS e a suspensão abrupta de corticosteroide pode causar uma síndrome de insuficiência suprarrenal aguda e pode ser letal.



Dose deve ser reduzida gradualmente e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado.

Glicocorticóides: redução dos efeitos adversos sistêmicos

Inaladores dosimetrados: utiliza um gás comprimido e propela uma dose fixa do fármaco. Precisa de coordenação entre a inalação e o acionamento do dispositivo.

Pós seco: necessidade de gerar força inspiratória suficiente para ativar o dispositivo (fator limitante e o pó é potencialmente irritante).

Nebulizadores: gás comprimido passa por uma formulação líquida e converte-a em nevoa, que então inalada.

Glicocorticóides inalados podem causar efeitos adversos locais, incluindo candidíase orofaríngea, que poderia ser evitada com uso de espaçador de grande volume (reter as gotículas) ou lavar a boca após o uso do fármaco.



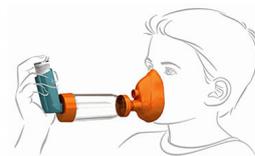
Glicocorticóides: redução dos efeitos adversos sistêmicos

Inaladores dosimetrados: utiliza um gás comprimido e propela uma dose fixa do fármaco. Precisa de coordenação entre a inalação e o acionamento do dispositivo.

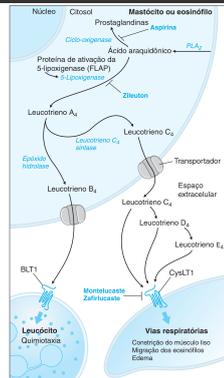
Pós seco: necessidade de gerar força inspiratória suficiente para ativar o dispositivo (fator limitante e o pó é potencialmente irritante).

Nebulizadores: gás comprimido passa por uma formulação líquida e converte-a em nevoa, que então inalada.

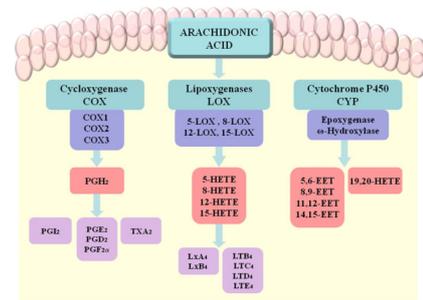
Glicocorticóides inalados podem causar efeitos adversos locais, incluindo candidíase orofaríngea, que poderia ser evitada com uso de espaçador de grande volume (reter as gotículas) ou lavar a boca após o uso do fármaco.



A via dos leucotrienos na asma



Modificadores da síntese e ação de leucotrienos



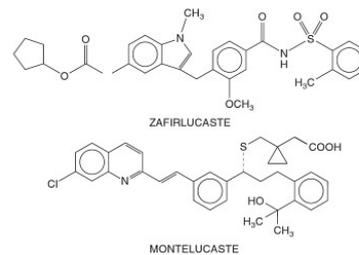
Modificadores da síntese e ação de leucotrienos

Modificadores da ação de leucotrienos:
antagonistas de receptores CysLT

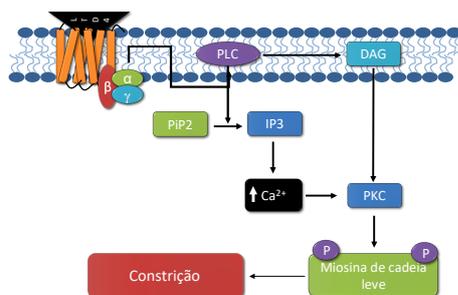
Inibidores da síntese de leucotrienos:
inibidores de lipoxigenase

Antagonistas do CysLT1

- Zafirlucaste (Accolate, Zeneca)
- Montelukaste sódico (Singulair, Merck)



CysLT1



Antagonistas do CysLT1

USO:

- Controle da asma leve
- Não devem ser usados para tratamento broncodilatador rápido

ADMINISTRAÇÃO:

- Oral: 1-2x/dia
- Podem ser associados a corticóides inalatórios

FARMACOCINÉTICA:

- **Zafirlucaste:** 90% biodisponibilidade, 99% ligação a proteínas plasmáticas, extensivamente metabolizado por CYP2C9, $t_{1/2}$ = 10 h
- **Montelukaste:** 60-70% biodisponibilidade, 99% ligação a proteínas plasmáticas, extensivamente metabolizado por CYP2C9 e CYP3A4, $t_{1/2}$ = 3-6 h

EFEITOS ADVERSOS:

- Não foram relatados efeitos sérios

Inibidores da lipoxigenase: Zileutona

USO:

- Controle da asma leve - prevenção
- Não deve ser usados para tratamento broncodilatador rápido ou em crises

ADMINISTRAÇÃO:

- Oral: 4x/dia

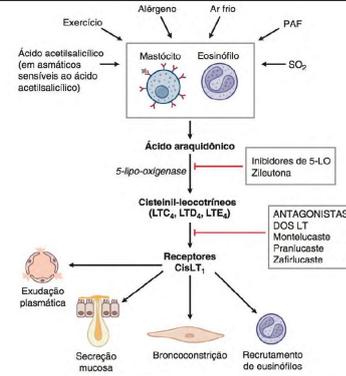
FARMACOCINÉTICA:

- 93% ligação a proteínas plasmáticas, extensivamente metabolizado por CYPs, $t_{1/2}$ = 2,5 h

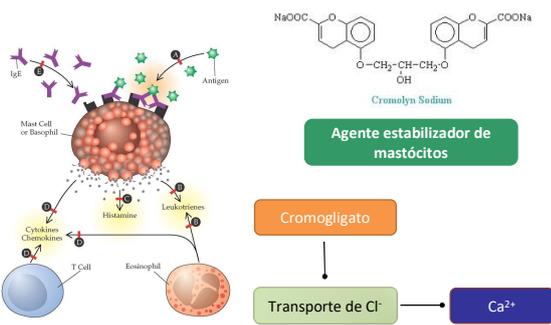
EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES:

- ↓ clearance de varfarina e teofilina

Inibidores da síntese de leucotrienos



Cromoglicato sódico: mecanismo de ação



Cromoglicato sódico

USO:

- Prevenção Asma considerada leve-moderada
- Após 2-3 meses observa-se redução da hiperreatividade brônquica

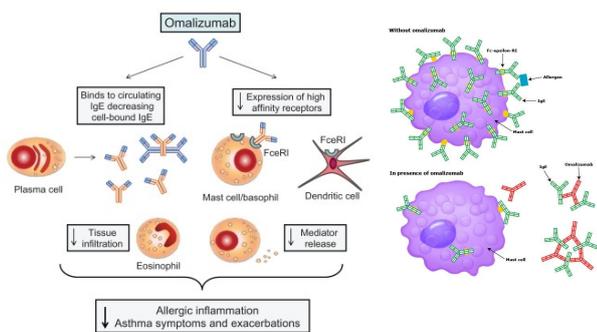
ADMINISTRAÇÃO:

- Pulmonar
- - aerosol (inalador pressurizado dosimetrado), pó seco (US) ou solução para nebulização

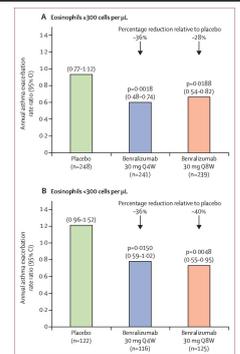
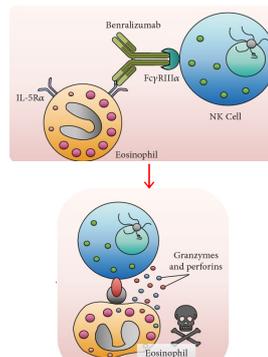
FARMACOCINÉTICA:

- t_{max} : 15 min
- $t_{1/2}$: 45-100 min

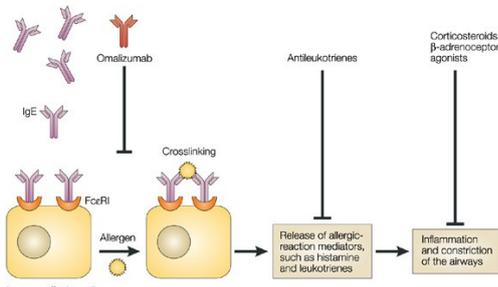
Omalizumab



Benralizumab



Controle da Asma



Nature Reviews | Drug Discovery
Nature Reviews Drug Discovery 3, S19-S22, 2004

Tratamento

TABELA 47-1 Tratamento clínico da asma.

GRAVIDADE DA ASMA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ALÍVIO A CURTO PRAZO	CONTROLE A LONGO PRAZO
Intermitente leve (etapa 1)	Sintomas < 2 vezes/semana. Despertares noturnos < 2 vezes/mês Exacerbações de curta duração Função pulmonar normal entre as exacerbações Variabilidade limitada do fluxo máximo	Agonista (β) de ação curta, quando necessário, para sintomas ou antes de exposição esperada.	Nenhum medicamento necessário
Persistente leve (etapa 2)	Sintomas > 2 vezes/semana Despertares noturnos > 2 vezes/mês Exacerbações de curta duração, passíveis de atingir a atividade Função pulmonar normal quando assintomática Diminuição do fluxo máximo em 20 a 30% quando sintomática	Agonista (β) de ação curta, quando necessário, para os sintomas	Preferido: corticosteroide inalado em baixa dose Alternativas: modificador da via dos leucotrienos, estabilizador dos mastócitos ou teofilina
Persistente moderada (etapa 3)	Sintomas diários Despertares noturnos > 1 vez/semana Exacerbações frequentes de vários dias de duração, afetando a atividade Função pulmonar de 60 a 80% do previsto Variabilidade do fluxo máximo > 30%	Agonista (β) de ação curta, quando necessário, para os sintomas	Preferido: esteroide inalado em dose baixa a média e agonista (β) inalado de ação longa Alternativas: esteroide inalado em dose média apenas; ou esteroide inalado em dose baixa a média, mais teofilina de liberação prolongada; ou esteroide inalado em dose baixa a média, mais um modificador da via dos leucotrienos
Persistente grave (etapa 4)	Sintomas contínuos Atividade limitada Despertares noturnos frequentes Exacerbações graves e frequentes Função pulmonar < 60% do previsto Variabilidade do fluxo máximo > 30%	Agonista (β) de ação curta, quando necessário, para os sintomas	Preferido: corticosteroide inalado em altas doses e agonista (β) inalado de ação longa Corticosteroides orais, se necessário A ação de mais agentes de controle não foi adequadamente estudada

jamachadoneto@usp.br