

## INOVAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA ASMA BRÔNQUICA

**Laura Pires Soares de Oliveira**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FAMENE-PB/ Faculdade de Ensino Nova Esperança, (laurinhaoliveira1807@gmail.com)

### **Resumo**

**Objetivo:** A asma é uma enfermidade respiratória crônica que acomete cerca de 10% da população brasileira, principalmente crianças e jovens. Tendo em vista essa prevalência considerável, esse estudo de revisão tem como objetivo evidenciar o manejo terapêutico utilizado por pacientes asmáticos, bem como as inovações da área da Farmacologia que surgiram baseados em estudos recentes. **Método:** Com esse estudo de revisão de literatura, pretende-se discutir sobre as inovações medicamentosas utilizadas no tratamento da asma brônquica. Para isso, foram consultadas as bases de dados LILACS, PubMed e SciELO, utilizando-se diferentes combinações dos descritores “Asma”, “Inovações” e “Tratamento”, assim como seus equivalentes em línguas estrangeiras. Buscaram-se artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis gratuitamente, na íntegra, em meio eletrônico. Excluíram-se os trabalhos publicados há mais de 6 anos, e aplicando-se os critérios de inclusão e de exclusão pré-definidos, foram encontrados 15 artigos, dos quais 9 foram selecionados diante da maior pertinência temática. **Resultados:** Como a asma é uma doença com etiologia imunológica, os fármacos utilizados são essencialmente reguladores da resposta imune como os corticosteroides, os anticorpos monoclonais anti-IL-5 e anti-IgE, além dos broncodilatadores que têm o objetivo de reduzir a constrição bronquiolar provocada pelos mesmos mecanismos imunológicos. **Conclusões:** Logo, pode se concluir que as drogas disponíveis para o controle de episódios asmáticos são eficientes quando utilizadas de forma correta e sob supervisão médica e que seu uso depende do grau de asma apresentado pelo paciente somado à gravidade dos sintomas manifestados. Ademais, é notável que novos estudos devem ser desenvolvidos para que novos medicamentos sejam estabelecidos para o tratamento da asma, sob a ótica de melhoria da qualidade de vida dos asmáticos, além de uma maior amplitude dos esquemas terapêuticos, visando à maior adesão pelos pacientes.

**Palavras-chave:** Asma brônquica; Tratamento; Medicamentos

**Área Temática:** Inovações e Tecnologias em Farmacologia e no Desenvolvimento Medicamentoso

**Modalidade:** Trabalho completo

A asma é uma doença respiratória crônica que tem uma elevada proporção de acometidos dentre os brasileiros, especialmente entre as crianças e jovens adultos. O Brasil é considerado o 8º país com a maior prevalência de asma, sendo cerca de 10% de população brasileira asmática, segundo dados do Relatório Global da Asma de 2018, realizado pela GINA (Global Initiative for Asthma). Nesse contexto, torna-se primordial a existência de estudos acerca de possíveis intervenções medicamentosas eficazes para o seu manejo, visando à melhoria da qualidade de vida dos acometidos.

Em primeiro plano, é fundamental discutir sobre a fisiopatologia da asma brônquica, tendo como objetivo avaliar os mecanismos que a desencadeiam e assim, compreender como os fármacos irão combatê-la. A doença é um distúrbio de hipersensibilidade do tipo I, em há a hipersecreção de citocinas que estimulam a inflamação e de imunoglobulinas que provocam danos nas vias respiratórias (ABBAS, 2019). Durante a primeira exposição ao alérgeno, as APC's (células apresentadoras de antígenos), principalmente as células dendríticas, sensibilizam os linfócitos T naive nos linfonodos, e em seguida, promovem o seu comprometimento com a linhagem Th2. Após sua ativação, as células Th2 iniciam a secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-4, IL-5 e IL-13 que atuam estimulando as células B a realizarem a troca de isótopo em IgE. O IgE liberado se liga aos receptores Fc presentes na superfície de mastócitos e basófilos, sensibilizando-os. Logo, ocorre o estímulo à desgranulação dessas células, e a consequente liberação de histamina, triptase e cisteína-leucotrienos. Tais substâncias atuam na resposta alérgica inicial, desencadeando a vasodilatação, a formação de edema e a consequente broncoconstrição (ABBAS, 2019). Sendo a doença uma hipersensibilidade, a resposta imune é exacerbada e não cessa espontaneamente, o que provoca a secreção de mais citocinas e quimiocinas que contribuem para a acentuação dos sintomas como a produção desregulada de muco e o remodelamento das vias aéreas (LEITE, 2020).

Desse modo, pode-se compreender como a patogênese da asma se desenvolve e gera manifestações respiratórias, pois a broncoconstrição em conjunto a produção em excesso de muco, promovem a obstrução das vias aéreas. Esses acontecimentos irão estabelecer o aparecimento de sintomas característicos como sibilos, tosse, dificuldade para respirar de noite, de manhã ou durante a realização de esforço físico, além de aperto no peito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). O diagnóstico precoce realizado através da anamnese, da espirometria pós-broncodilatador que identifica a medida do volume expiratório forçado no

primeiro segundo (FEV1) depois da administração de uma substância broncodilatadora e por exames de função pulmonar, é essencial para que o controle da doença possa ser efetivo e para que os sintomas não se agravem (SCHOETTLER, 2020).

Em segundo plano, é necessário compreender como os medicamentos existentes para o controle da asma agem, diante da complexidade da patologia e da sua cronicidade que afeta profundamente a qualidade de vida dos asmáticos. Por se tratar de uma doença causada por mecanismos imunológicos, os fármacos utilizados no manejo têm como objetivo geral reduzir a resposta imune como os corticostéroides, promover a redução da constrição dos bronquíolos como os broncodilatadores e atacar as próprias imunoglobulinas e citocinas produzidas em excesso como os anticorpos monoclonais anti-IgE e anti-IL-5 (PANERARI, 2015).

## 2. MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão da literatura, cujo o tema é: inovações medicamentosas no tratamento da asma brônquica. A pesquisa foi feita tendo como fundamentos, as bases de dados LILACS, PubMed e SciELO, através dos descritores “Asma”, “Inovações” e “Tratamento”, o livro Imunologia celular e molecular e o Protocolo e Diretrizes Terapêuticas da Asma publicado pelo Ministério da Saúde. Os métodos utilizados resultaram na seleção de artigos na íntegra, gratuitos e disponíveis no meio eletrônico, publicados nos últimos 6 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Assim, foram encontrados 15 artigos, dos quais 9 foram selecionados diante de uma maior pertinência temática. Os critérios de inclusão empregados consideraram os estudos transversais e de caso e os de exclusão, aqueles artigos realizados em cobaias animais (ratos) e publicados há mais de 6 anos. Esse trabalho, pretende discutir e informar os leitores acerca das descobertas farmacológicas que são utilizadas no manejo de pacientes asmáticos.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os corticosteróides são amplamente utilizados no combate à asma e devem ser administrados por via parenteral e/ou inalatória. As diferenças entre as duas formas de administração se relacionam principalmente aos efeitos adversos desencadeados, sendo que a via intravenosa provoca alterações mais evidentes como mudança na distribuição da gordura corporal (tendência a obesidade), fraqueza muscular, perda de massa óssea, cicatrização prejudicada, além do risco aumentado a doenças cardiovasculares e a elevação dos triglicérides (PANERARI, 2015). A doença de Cushing é vista como um efeito secundário

ao uso frequente dos corticóides sistêmicos, em que há o excesso de cortisol e é caracterizada por ganho de peso, acúmulo de gordura na região central, fadiga, fraqueza muscular, fragilidade dos capilares e até manifestações no sistema nervoso central, quando em casos mais severos. Dessa forma, prefere-se o uso pela via inalatória, mas essa escolha varia de acordo com a severidade da asma do paciente e da frequência dos episódios. Entretanto, a inalação de corticosteróides também acarreta em efeitos adversos mesmo que mais leves, como garganta seca, pigarros, sensação de sede, dor na garganta e disfonia, ou seja, alterações restritas a orofaringe (PANERARI, 2015). A utilização pela inalação é preferível, pois o fármaco alcança as vias respiratórias em doses mais baixas, o que reduz as chances de efeitos colaterais e facilitam a adesão do paciente ao tratamento por apresentarem uma posologia mais confortável em dose única (PIKE, 2018). Tal hormônio é produzido em condições homeostáticas na região cortical das glândulas suprarrenais e atua no metabolismo de lipídeos e dos carboidratos, além de controlar o sistema imune ao inibir a produção de precursores de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas e leucotrienos (PANERARI, 2015). Assim, pode ser utilizado como tratamento da asma por impedir a ativação de uma série de componentes que estimulam a inflamação excessiva como IgE, mastócitos e eosinófilos (ABBAS, 2019). Os corticosteróides inalatórios mais utilizados são: Dipropionato de beclometasona e o Budesonida, enquanto os sistêmicos são Metilprednisolona e Hidrocortisona.

O Omalizumabe foi aprovado em 2006 para o tratamento da asma grave no Brasil e consiste em anticorpos monoclonais anti-IgE que atuam bloqueando a fixação do IgE ao receptor Fc presente nos mastócitos e basófilos, impedindo assim a sua desgranulação e liberação de substâncias aminoativas. Ademais, limita a produção de IgE por feedback negativo e provoca a morte das imunoglobulinas que estão inutilizadas, contribuindo para o fim da resposta inflamatória (KATSAOUNOU, 2019). O uso do Omalizumabe em crianças com níveis séricos de IgE de 30-1500 UI/ml e que tiveram 4 ou mais episódios asmáticos que necessitaram de hospitalização mostrou-se eficiente (PIKE, 2018). Os anticorpos monoclonais anti-IgE também são muito utilizados em alergias como na rinite alérgica, dermatite atópica e rinoconjuntivite, o que demonstra um eficaz mecanismo de modulação da resposta imune nas alergias hipersecretoras de IgE (KATSAOUNOU, 2019).

O Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IL-5 aprovado apenas em 2015 no Brasil e é utilizado para o tratamento da asma eosinofílica, diante da sua ação anti-IL-5 que age ativando os eosinófilos e estimulando sua proliferação. Desse modo, o Mepolizumabe reduz os níveis séricos de IgE, afetando de forma drástica a cascata inflamatória e atenuando

os sintomas respiratórios desencadeados pela broncoconstricção. O estudo randomizado realizado com pacientes asmáticos comprovou que aqueles que receberam o anti-IL-5 via intravenosa ou subcutânea, apresentaram uma redução dos agravos respiratórios e da eosinofilia, aumento do FEV1 e passaram a ter a asma controlada (ORTEGA, 2014).

Os beta-agonistas de curta e longa duração são broncodilatadores que combatem a constrição dos bronquíolos provocada por mecanismos imunológicos e que agem atenuando os sintomas respiratórios. A disparidade entre ambos consiste no tempo do seu efeito, sendo que os de curta duração atuam apenas entre 4 a 6 horas como o Salbutamol ou Levalbuterol depois da administração, enquanto os de longa duração exercem seu efeito até 12 horas como o Formoterol ou Salmeterol (CASTILLO, 2017). Além dos beta-agonistas, o Tiotrópio é um anticolinérgico broncodilatador que alivia os problemas respiratórios de pacientes com DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), mas que ainda não é frequentemente utilizado diante da escassez de ensaios clínicos que comprovem a sua eficiência no tratamento da asma. (PATEL, 2019).

Os antagonistas de leucotrienos como o Montelukaste, possuem ação anti-inflamatória e broncodilatadora, pois os leucotrienos são mediadores inflamatórios que causam o inchaço e estreitamento das vias aéreas, dificultando a respiração na asma (ABBAS, 2019). Sem a presença dos leucotrienos, a broncoconstricção e o edema no sistema respiratório são diminutos, aliviando os sintomas da asma, sem ser necessário o uso de corticoides (CASTILLO, 2017).

Segundo o Protocolo e Diretrizes Terapêuticas da asma de 2013, a asma pode ser classificada em intermitente, persistente – de leve a grave – e exacerbada, sendo que cada nível exige uma intervenção medicamentosa distinta, descritos no quadro 1. A eficácia do tratamento medicamentoso deve ser acompanhada da realização de exames periódicos que verifiquem a função pulmonar como a espirometria pós-broncodilatador e a aferição do FeNO, o qual encontra-se reduzido em asmáticos (JONES, 2018). Somado a intervenção medicamentosa, devem ser aderidas medidas não farmacológicas como realizar o controle ambiental para evitar a exposição a alérgeno, educar o acometido diante da cronicidade da doença associada a uma melhoria da relação médico-paciente e treinamento de técnicas inalatórias (PANERARI, 2015).

**Quadro 1.** Tratamento da asma – Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio

CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE	CONDUTA FARMACOLÓGICA
Asma intermitente	Beta-2-agonistas de curta duração
Asma persistente leve	Corticosteróide inalatório em dose média + beta-2-agonistas de curta duração para alívio, se necessário
Asma persistente moderada	Corticosteróide inalatório em dose média a alta + beta-2-agonistas de curta duração para alívio, se necessário
Asma persistente grave	Corticosteróide inalatório em dose alta +beta-2-agonistas de curta duração para alívio, se necessário + beta-2-agonistas de longa duração
Exacerbação	Corticosteróide oral + broncodilatadores de curta duração + corticosteróide inalatório (não deve-se utilizar beta-2-agonistas de longa duração)

Fonte: Adaptado de: Protocolo e Diretrizes Terapêuticas da Asma, 2013.

#### 4. CONCLUSÃO

Portanto, pode-se concluir que as medidas terapêuticas, apesar de não representarem a cura definitiva para a asma, garantem uma melhor qualidade de vida para os asmáticos e estão associadas a redução drástica da mortalidade ocasionada por essa enfermidade. Evidencia-se o uso de uma vasta variedade de medicamentos, com diferentes mecanismos de ação, tais como os corticosteróides, o Omalizumabe, o Mepolizumabe, os antagonistas de leucotrienos e os broncodilatadores que devem ser selecionados de acordo com a necessidade do paciente e determinados pelo médico especialista. Com o conhecimento acerca do modo de atuação de cada fármaco, tornou-se clara a importância do diagnóstico e da intervenção medicamentosa precoces para um melhor resultado no combate dos sintomas dos acometidos. Diante da limitada quantidade de artigos e estudos clínicos sobre inovações farmacológicas para o tratamento da asma, essa questão é considerada o principal desafio para a realização desse estudo de revisão. Assim, é notória a necessidade de novas pesquisas que aprofundem esse tema.

[1] ABBAS, Abul K *et al.* **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 565 p.

[2] CASTILLO, Jamee R *et al.* Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention and Treatment. **The journal of allergy and clinical immunology**, [s. l.], v. 5, ed. 4, p.918-927, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689842>. Acesso em: 27 maio 2021.

[3] HUMBERT, M *et al.* IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 7, ed. 5, p.1418–1429, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928481>. Acesso em: 26 maio 2021.

[4] JONES, Thomas L *et al.* Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-bases approach. **Clinical medicine**, Londres, v. 18, ed. 2, p. s36-s40, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700091>. Acesso em: 28 maio 2021.

[5] KATSAOUNOU, P *et al.* Omalizumab as alternative to chronic use of oral corticosteroids in severe asthma. **Respiratory medicine**, v. 150, p. 51–62, 2019. Disponível em: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(19\)30039-3/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(19)30039-3/fulltext). Acesso em: 24 maio 2021.

[6] LEITE, Rita Almeida; COSTA, José Coutinho. The psychopathological scenario in asthma. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 10, p. 1316-1317, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/hRcxNkQ3SZnyrRDM68w4wkd/?lang=en>. Acesso em: 27 maio 2021.

[7] MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Helvécio Miranda Magalhães Júnior. Portaria nº 1.317 de 25 de Novembro de 2013. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da asma, [S. l.], p.1-27, 25 Nov. 2013. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>. Acesso em: 27 maio 2021.

[8] ORTEGA, H *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. **The New England journal of medicine**, v. 371, ed. 13, p. 1198–1207, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199059>. Acesso em: 25 maio 2021.

[9] PATEL, Shilpa J *et al.* Asthma. **Pediatrics in review**, v. 40, ed. 11, p.549-567, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676529>. Acesso em: 27 maio 2021.

[10] PANERARI, Jéssica; GALENDE, Sharize Betoni. Corticosteróides utilizados no tratamento da asma brônquica. **Revista Uningá Review**, [s.l.], v. 24, n. 1, Out. 2015. ISSN 2178-2571. Disponível em:

<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1676>. Acesso em: 30 maio 2021.

[11] PIKE, Katharine C *et al.* Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. **Archives of disease in childhood**, v. 5, p.392-397, 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28903951>. Acesso em: 22 maio 2021.

[12] SCHOETTLER, Nathan; STREK, Mary E. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. **Chest**, v. 157, ed. 3, p.516-528, 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31678077>. Acesso em: 25 maio 2021.