

Ana Rita Pinho Lourenço

## Fisiopatologia e Farmacoterapia da Asma

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Pinho Lourenço

# Fisiopatologia e Farmacoterapia da Asma

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete e apresentada à Faculdade de  
Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A Tutora:

---

Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete

A aluna:

---

Ana Rita Pinho Lourenço

Eu, Ana Rita Pinho Lourenço, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010500 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de Junho de 2015.

A aluna

---

Ana Rita Pinho Lourenço

## **Agradecimentos**

No final desta etapa, não posso deixar de agradecer a todos os que me ajudaram e permitiram que este percurso fosse possível:

À professora doutora Teresa Rosete um agradecimento por todo apoio demonstrado ao longo da realização desta monografia. Obrigado pela ajuda, pela prontidão das respostas, pelos conselhos e pela simpatia.

A todas as amizades que criei ao longo deste percurso e àquelas que já existiam um obrigado pelos momentos partilhados, pela simpatia, pela amizade e pela paciência.

Aos meus pais que permitiram que este sonho se tornasse realidade, um obrigado do fundo do coração por me acompanharem ao longo destes anos, pela compreensão e pelo apoio em todas as decisões que tive que tomar. Aos familiares, Beatriz e David um obrigado pela compreensão e pelo apoio. Foram peças fundamentais ao longo deste percurso.

### Lista de Abreviaturas

- ACT – Teste de Controlo da Asma  
CFC – clorofluorcarbonetos  
CO<sub>2</sub> – dióxido de carbono  
DGS – Direção Geral de Saúde  
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica  
FDA – *Food and Drug Administration*  
FcεRI – recetor de elevada afinidade para a IgE  
FENO – fração de ar exalado  
FEV1 – volume expiratório forçado no 1º segundo  
FF – furoato de fluticasona  
GINA – *Global Initiative for Asthma*  
GM-CSF – fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos  
HFA – hidrofluoralcano  
ICS – corticosteroides inalados  
IgE – imunoglobulina E  
IL – interleucina  
LT – leucotrieno  
M – muscarínicos  
MDC – quimiocinas derivadas de macrófagos  
NF-κB – fator de transcrição nuclear *kappa B*  
NHLBI – *National Heart, Lung and Blood Institute*  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PDE – fosfodiesterases  
PEF – pico de fluxo expiratório  
PGD<sub>2</sub> – prostaglandina D<sub>2</sub>  
PGE<sub>2</sub> – prostaglandina E<sub>2</sub>  
RSV – vírus sincicial respiratório  
Th1 – linfócitos T *helper* 1  
Th2 - linfócitos T *helper* 2  
TNF α – fator de necrose tumoral α  
VCAM 1 – molécula de adesão celular vascular 1

<b>Índice</b>	
<b>Resumo</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	1
<b>Introdução</b> .....	2
<b>Características da Asma</b> .....	2
<b>Impacto Sócioeconómico</b> .....	2
<b>Fatores de risco e desencadeantes de asma</b> .....	3
Fatores do Hospedeiro .....	4
<i>Fatores genéticos</i> .....	4
<i>Obesidade</i> .....	5
<i>Género</i> .....	5
Fatores Ambientais.....	5
<i>Alergénios</i> .....	6
<i>Infeções</i> .....	6
<i>Alergénios ocupacionais</i> .....	7
<i>Fumo do tabaco</i> .....	7
<i>Poluição do ar interior/externo</i> .....	7
<i>Dieta</i> .....	7
<i>Fármacos</i> .....	7
<b>Fisiopatologia da Asma – mecanismos celulares e moleculares</b> .....	8
Células inflamatórias envolvidas na asma .....	8
Mediadores inflamatórios .....	10
Células estruturais e remodelação das vias aéreas.....	11
<b>Abordagem terapêutica da asma</b> .....	12
Terapêutica de alívio na asma .....	13
<i>Agonistas adrenérgicos <math>\beta_2</math> de curta duração de ação</i> .....	13
<i>Antagonistas dos receptores muscarínicos</i> .....	13

<i>Teofilina</i> .....	14
<i>Corticosteroides sistémicos</i> .....	14
Terapêutica de controlo da asma .....	14
<i>Corticosteroides</i> .....	15
<i>Antagonistas dos leucotrienos</i> .....	16
<i>Agonistas adrenérgicos <math>\beta_2</math> de longa duração de ação</i> .....	16
<i>Cromonas</i> .....	17
<i>Teofilina</i> .....	18
<i>Anticorpos monoclonais</i> .....	18
<b>Papel do farmacêutico na Asma</b> .....	19
<b>Novas perspectivas terapêuticas</b> .....	19
<b>Conclusão</b> .....	22
<b>Bibliografia</b> .....	23

### Índice de Figuras

Figura 1: Mapa-mundo da prevalência da asma clínica (OMS, 2007).....	2
Figura 2: Prevalência da asma na Europa em pessoas entre os 18-44 anos (Gibson et al., 2015).....	3
Figura 3: Terapêutica baseada nas citocinas (Stokes, 2014).....	21

### Índice de Tabelas

Tabela 1: Fatores de Risco: do hospedeiro e Ambientais.....	4
---	---

## **Resumo**

A asma é uma doença inflamatória crónica, que afeta cerca de 235 milhões de pessoas no mundo. A fisiopatologia da asma envolve uma cascata complexa de eventos celulares e moleculares, ainda não totalmente esclarecidos, nos quais participam diversos tipos de células e mediadores inflamatórios. A crise asmática é desencadeada por distintos fatores, nomeadamente fatores do hospedeiro e fatores ambientais.

Existem três abordagens essenciais no tratamento da asma: supressão do fator causal (prevenção da exposição a fatores desencadeantes); terapêutica anti-inflamatória e terapêutica broncodilatadora.

A prevenção e o controlo da asma são extremamente relevantes porque evitam crises com elevada probabilidade de evolução para situações patológicas graves, permitindo simultaneamente uma melhor qualidade de vida do doente.

Embora haja muita informação disponível sobre esta patologia, permanece a necessidade de desenvolvimento e disseminação do conhecimento, pois existem muitos doentes com asma descontrolada.

## **Abstract**

Asthma is a chronic inflammatory disease that affects about 235 million people worldwide. The pathophysiology of asthma involves a complex cascade of cellular and molecular events, not yet fully understood, involving different types of cells and inflammatory mediators. The asthma attack is triggered by different factors, including host and environmental factors.

There are three main approaches to treat asthma: suppression of the causal factor (prevention of exposure to triggers); anti-inflammatory therapeutic strategies and bronchodilator therapy.

The prevention and control of asthma are extremely important because they avoid crises with high probability of progression to severe pathological conditions, while enabling better patient quality of life.

While there is much information available about this disease, it is of utmost importance the development and dissemination of knowledge because there are many patients with uncontrolled asthma.

## Introdução

A asma constitui um relevante problema de saúde pública, uma vez que se trata de uma das doenças crónicas mais frequentes na criança e no jovem. Com tendência de crescimento da sua incidência e prevalência, a asma é uma importante causa de internamento hospitalar e de sofrimento a vários níveis, por vezes diário e repetido, extensivo às famílias e grupos de trabalho, inserindo condicionamentos à sua atividade normal e, portanto, à sua qualidade de vida.(DGS, 2001)

Esta monografia tem como objetivo rever os conceitos inerentes à fisiopatologia da asma, às terapêuticas usadas para o tratamento de crise e de controlo da asma, às novas estratégias terapêuticas em desenvolvimento e ainda ao posicionamento do farmacêutico com o doente asmático.

## Características da Asma

A asma é uma doença inflamatória que se caracteriza por constrição da traqueia e dos brônquios, em resposta a diversos estímulos, originado uma diminuição do calibre das vias aéreas e da eficácia da ventilação. Os sintomas são pieira ou sibilos, dispneia, aperto torácico e tosse, particularmente noturna ou no início da manhã. Estes sintomas estão geralmente associados a uma obstrução generalizada, mas variável, das vias aéreas, a qual é reversível espontaneamente ou através de tratamento.(DGS, 2001; Seeley, Stephens e Tate, 2003)

## Impacto Socioeconómico

A asma é uma das doenças crónicas mais frequentes a nível mundial, ocorrendo em todos os países independentemente do seu nível de desenvolvimento. De acordo com dados da OMS esta doença afeta 235 milhões de pessoas no mundo. As tendências na prevalência da asma variam entre os diversos países. A asma apresenta fortes tendências de crescimento a nível mundial,

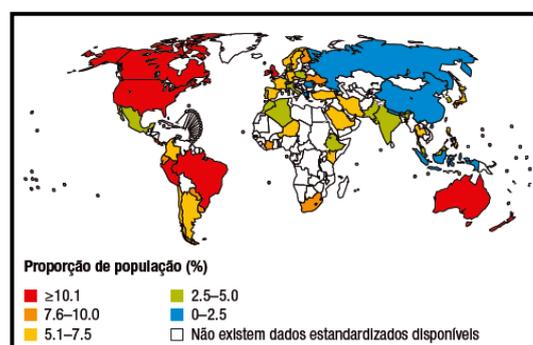
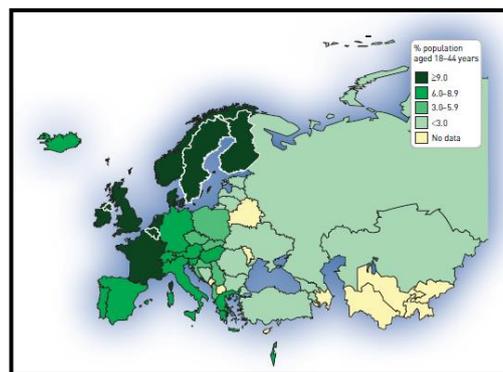


Figura 1: Mapa-mundo da prevalência da asma clínica.  
Retirado de: (OMS, 2007)

à medida que as comunidades se urbanizam e adotam estilos de vida mais modernos. Calcula-se que em 2025, poderá haver mais 100 milhões de pessoas com asma. Estima-se que em 2005 morreram cerca de 250.000 pessoas com esta patologia.(OMS, 2007)

Na Europa, cerca de 30 milhões de pessoas com menos de 45 anos têm asma. Na maioria dos países europeus a incidência e prevalência aumentou consideravelmente entre 1950 e 2000, tendo-se mantido constante ao longo da última década na Europa Ocidental. A prevalência da doença é superior nos países do norte e do oeste. (Gibson et al., 2015)



**Figura 2:** Prevalência da asma na Europa em pessoas entre os 18-44 anos.

Retirado de: (Gibson et al., 2015)

Em Portugal, a asma atinge uma prevalência de 4,5% da população, no entanto estará subdiagnosticada e o valor mais provável rondará os 10%, estimando-se que exista mais de 1 milhão de pessoas com asma. (Araújo, 2008). O número de internamentos por asma, em Portugal é baixo, traduzindo um bom controlo dos asmáticos em ambulatório. (Araújo, 2015). Em 2013, o número de internamentos por asma foi de 2618, o que significa um aumento de 50,3% em relação a 2004. No entanto, em 2013, assistiu-se a um ligeiro decréscimo de internamentos em relação a 2012 (~0,6%). A mortalidade nos doentes internados foi, em 2013, de 0,6%, registando-se uma diminuição de 40% em relação a 2004. (Araújo, 2015). Ainda em 2013, estavam registados nos Cuidados Primários 203.774 utentes com diagnóstico de asma, o que significa um aumento de 47,9% em relação a 2012. Mesmo assim, esses valores estão muito abaixo do 1 milhão de doentes estimados. (Araújo, 2015). Segundo estudos europeus, uma asma não controlada custa, por ano, 1.604€ e uma asma controlada 232€, o que significa uma redução de 85% nos custos, sendo o custo anual da doença em Portugal de cerca de 117 milhões de euros.

### **Fatores de risco e desencadeantes de asma**

Os fatores que influenciam o risco de asma podem dividir-se em duas categorias: os fatores do hospedeiro, que causam o desenvolvimento da asma e os fatores ambientais, que desencadeiam os sintomas da asma (Quadro 1). Em alguns casos, um fator poderá originar os dois eventos. (Killeen e Skora, 2013). Os fatores etiológicos e desencadeantes têm um papel determinante na fisiopatologia e evolução da doença, no entanto os mecanismos pelos quais estes fatores influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma são complexos e controversos. (Todo-bom e Pinto, 2006)

**Tabela 1: Fatores de Risco: do Hospedeiro e Ambientais**

Fatores do Hospedeiro	Fatores Ambientais
Genéticos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genes predisponentes para a atopia;</li> <li>• Genes predisponentes para a hiper-reactividade das vias aéreas.</li> </ul> Obesidade Género	Alergénios <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interior: ácaros domésticos, animais com pelo, baratas, fungos, bolores;</li> <li>• Exterior: pólen, fungos, bolores.</li> </ul> Alergénios ocupacionais Fumo do tabaco Poluição do ar interior/exterior Infecções (predominantemente virais) Dieta Fármacos

Adaptado de: (GINA, 2012)

### Fatores do Hospedeiro

#### Fatores genéticos

A asma tem uma componente hereditária reconhecida, no entanto a genética envolvida no desenvolvimento da asma continua a ser um *puzzle* complexo e incompleto. Dados atuais revelam que existem vários genes envolvidos na patogénese da asma. A pesquisa destes genes centrou-se em quatro áreas principais: produção de anticorpos IgE específicos para alergénios (atopia); expressão da hiper-reactividade das vias aéreas; produção de mediadores inflamatórios, tais como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento; e determinação da relação entre as respostas imunes dos linfócitos T *helper* 1 e dos linfócitos T *helper* 2. Vários estudos permitiram a identificação de regiões cromossómicas associadas com a suscetibilidade à asma e diversos *loci* parecem influenciar a suscetibilidade a esta patologia.(GINA, 2012). Os genes localizados no cromossoma 5q (*ADRB2*, *IL-13* e *IL-4*) e o gene *ORMDL3*, no cromossoma 17, identificado recentemente, parecem ser determinantes para a asma infantil.(Pinto, Stein e Kabesch, 2008)

A relevância de polimorfismos nos recetores beta adrenérgicos e nos recetores corticoides na determinação da resposta à terapêutica é de interesse crescente, mas a aplicação generalizada destes fatores genéticos continua a não ser totalmente consensual. (NHLBI, 2007)

Os estudos de prevalência de asma brônquica em familiares em primeiro grau de asmáticos, previamente identificados (atópicos e não atópicos), têm revelado uma concentração familiar de casos superior à esperada para a população em estudo. Segundo um estudo, os descendentes de pais atópicos terão a maior probabilidade de doença (80%), se os progenitores partilharem a mesma doença alérgica, contra apenas 20% se estes tiverem diferentes patologias. O risco de atopia será superior nos filhos de mães alérgicas, nomeadamente asmáticas, comparativamente aos pais alérgicos; uma forma particular, assimétrica, de partilha de alelos provenientes dos pais, explicaria este dado epidemiológico, que no entanto não foi confirmado neste estudo.(Almeida *et al.*, 2004)

### **Obesidade**

O aumento do índice de massa corporal tem sido associado a um aumento da prevalência da asma, no entanto os mecanismos subjacentes a esta correlação não são claros.(Bateman *et al.*, 2008). Existem várias hipóteses, incluindo o efeito sobre o mecanismo da função pulmonar, o desenvolvimento de um estado pró-inflamatório e outras influências hormonais.(Killeen e Skora, 2013)

### **Género**

A prevalência de asma é encontrada com mais frequência nos indivíduos do sexo masculino, parecendo relacionar-se com um menor calibre das vias aéreas na infância (traduzido na relação calibre brônquico/ volume pulmonar), que se vai progressivamente atenuando até à adolescência.(Almeida *et al.*, 2004). Com a progressão da idade, a diferença entre géneros diminui, podendo mesmo o género feminino ultrapassar o masculino.(NHLBI, 2007)

### **Fatores Ambientais**

Os fatores ambientais que têm um papel mais relevante no desenvolvimento, persistência, e possivelmente na gravidade da asma são os alérgenos e as infeções respiratórias virais. No hospedeiro susceptível, e num momento crítico do seu desenvolvimento (por exemplo: imunológico ou fisiológico), tanto as infeções respiratórias como a exposição a alérgenos tem uma grande influência no desenvolvimento da asma e na sua provável persistência.(NHLBI, 2007)

### **Alergénios**

Os alergénios são substâncias capazes de desencadear uma reação alérgica. Estes não desencadeiam resposta na maioria das pessoas, sendo prejudiciais somente em indivíduos que tenham essa predisposição para a alergia. São normalmente classificados em alergénios de interior (ácaros, alguns bolores, alergénios de animais, insetos) ou alergénios de exterior (pólen ou alguns bolores).(OMS, 2007)

O papel dos alergénios no desenvolvimento da asma ainda não foi totalmente esclarecido e os estudos são contraditórios. Por exemplo, alguns estudos demonstram que a exposição a cães e gatos induz o desenvolvimento de asma em crianças, no entanto outros estudos sugerem que, em algumas circunstâncias, esta exposição pode proteger contra o desenvolvimento de asma.(NHLBI, 2007)

### **Infeções**

Durante a infância, um número de vírus respiratórios têm sido associados com o início ou o desenvolvimento da asma. No início da vida, a infeção pelo vírus sincicial respiratório (RSV), ou pelo vírus parainfluenza em particular, causam doenças com características clínicas semelhantes à asma. Estudos prospetivos em crianças infetadas com RSV no início da vida têm demonstrado que 40% destas crianças continuam com sibilância ou desenvolvem asma na infância tardia.(Cosio, Rosado e Rossi, 2012; Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010)

As infeções sintomáticas por rinovírus no início da vida também estão a emergir como fatores de risco para a sibilância recorrente. Contudo, existem evidências que determinadas infeções respiratórias, no início da vida, como o sarampo e até mesmo o RSV, ou infeções virais repetidas (exceto infeções do trato respiratório inferior), podem proteger contra o desenvolvimento de asma.(GINA, 2012; NHLBI, 2007). A "hipótese da higiene" sugere que a exposição a infeções no início da vida influencia o desenvolvimento do sistema imunitário de uma criança no sentido "não alérgico", levando a um risco reduzido de asma e outras doenças alérgicas.(NHLBI, 2007; Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010). A hipótese da higiene, formulada em 1989 por Strachan, baseia-se na constatação de que nas áreas rurais, onde ocorrem mais infeções e as condições de higiene são menos favoráveis, a prevalência de atopia é menor; em contraste, condições de higiene exacerbadas, normalmente associadas a melhores condições económicas e ambientais e a famílias mais reduzidas, originam um número inferior de infeções, mas mais casos de atopia.(Monteiro, 2008)

### ***Alergénios ocupacionais***

Encontram-se mais de 300 substâncias associadas à asma ocupacional, a qual por definição é causada pela exposição a um agente presente no ambiente de trabalho.(GINA, 2012). A asma induzida por alergénios ocupacionais corresponde a 17% da asma em adultos. Esta pode resultar de sensibilização imunológica a agentes ocupacionais ou da exposição a concentrações elevadas de compostos irritantes.(Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010)

### ***Fumo do tabaco***

O fumo do tabaco está associado ao declínio acelerado da função pulmonar em pessoas com asma, aumenta a gravidade da asma, pode tornar os pacientes menos sensíveis ao tratamento com corticosteroides inalados e sistémicos e reduz a probabilidade de controlo da doença.(GINA, 2012)

### ***Poluição do ar interior/externo***

O papel da poluição do ar na asma permanece controverso. Embora seja amplamente aceite que esta pode exacerbar a asma pré-existente, tem sido mais difícil demonstrar que pode contribuir para o desenvolvimento de asma.(Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010). As crianças que vivem num ambiente poluído apresentam uma diminuição na função pulmonar, no entanto a relação desta perda de função com o desenvolvimento da asma não foi ainda estabelecida. Associação similar foi observada para os poluentes de ar interior.(GINA, 2012)

### ***Dieta***

A dieta também foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de asma. O aleitamento materno e a sua relação com o desenvolvimento de asma têm sido bastante estudados. A maioria dos estudos revela que as crianças alimentadas com leite de vaca ou proteína de soja têm uma maior incidência de doenças respiratórias, comparativamente com as que são alimentadas com leite materno. Além disso, algumas características de dietas ocidentais, incluindo um aumento em alimentos processados e uma diminuição em alimentos ricos em antioxidantes (ou seja, frutas e vegetais), parecem contribuir positivamente para a asma e outras doenças atópicas.(Cosio, Rosado e Rossi, 2012; Killeen e Skora, 2013)

### ***Fármacos***

O ácido acetilsalicílico e outros fármacos anti-inflamatórios não esteróides podem ser responsáveis por exacerbações da asma. Fármacos beta-bloqueadores podem induzir broncospasmo em doentes com asma. Para além destes, existe uma série de estudos sobre a

associação do uso de paracetamol na infância com a asma. Esta associação resulta da depleção de glutatona no tecido pulmonar, induzida pelo acetaminofeno. Como resultado, poderá ocorrer lesão oxidativa e pode ser promovida a produção de prostaglandina E2 (PGE2) e de linfócitos T *helper* 2, envolvidos nos mecanismos da asma.(Cosio, Rosado e Rossi, 2012)

### **Fisiopatologia da Asma – mecanismos celulares e moleculares**

A patogénese da asma ainda não está totalmente esclarecida, no entanto existem três características importantes na doença: inflamação crónica, hiper-reatividade e obstrução das vias aéreas. A resposta inflamatória causa lesão tecidual, edema e produção de muco, que podem obstruir a passagem de ar pelos brônquios. A hiper-reatividade das vias aéreas consiste no aumento exagerado da contração do músculo liso da traqueia e dos brônquios em resposta aos estímulos. A combinação destes dois efeitos determina o terceiro: a obstrução das vias aéreas.(Seeley, Stephens e Tate, 2003)

A asma tem sido dividida em dois tipos: alérgica e não alérgica com base na presença ou ausência de imunoglobulina E (IgE) contra antigénios ambientais comuns (pólen, pêlos, ácaros) e antigénios microbiológicos (bactérias, vírus). Independentemente de uma base alérgica ou não alérgica, ambas as formas de asma se caracterizam por infiltração das vias aéreas por linfócitos T-*helper* que libertam citocinas, tais como interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, que por sua vez estimulam a migração de células inflamatórias (mastócitos, eosinófilos e neutrófilos) para as vias respiratórias.(Nowak e Tokarski, 2010)

### **Células e mediadores inflamatórios envolvidos na asma**

**Linfócitos** – Os linfócitos T *naïve*, após contato com o antigénio para o qual apresentam seletividade, poderão diferenciar-se em células T reguladoras, T *helper* 17 (Th17), T *helper* 1 (Th1) e células T *helper* 2 (Th2), com perfis distintos na modulação da resposta inflamatória. Os linfócitos presentes nas vias aéreas induzem a libertação de citocinas (IL-4; IL-5; IL-9; IL-13) que estimulam a inflamação eosinofílica e a produção de imunoglobulinas E pelos linfócitos B. Pensa-se que o aumento da atividade dos linfócitos Th2, é, em parte, causada por uma redução de células T reguladoras que normalmente inibem estas células.(Barnes e Drazen, 2009; GINA, 2012; NHLBI, 2007; Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010)

**Mastócitos** – Os mastócitos são conhecidos por serem células efetoras centrais na asma. Estes são responsáveis pela libertação de mediadores broncoconstritores (histamina, cisteinil-leucotrienos e prostaglandinas D<sub>2</sub>) que provocam broncospasmo, produção de muco, e edema das vias aéreas e que causam sintomatologia aguda. Estas células são ativadas por dois mecanismos principais: a ativação através dos receptores de IgE de alta afinidade e estímulos osmóticos.(Chanez e Bourdin, 2008; GINA, 2012; Killeen e Skora, 2013)

**Eosinófilos** – Existe um aumento do número de eosinófilos nas vias aéreas na maioria dos doentes com asma. Os eosinófilos contêm grânulos que libertam mediadores inflamatórios, incluindo a proteína básica principal, a proteína catiónica eosinofílica e a peroxidase dos eosinófilos. A proteína básica principal é um broncoconstritor potente e a proteína catiónica aumenta a produção de muco das vias respiratórias e provoca libertação de histamina a partir dos mastócitos.(Chanez e Bourdin, 2008; GINA, 2012; Killeen e Skora, 2013)

**Macrófagos** – Os macrófagos são abundantes nas vias aéreas e adotam fenótipos diferentes com base nos estímulos presentes no meio extracelular. Existem dois tipos de fenótipos de macrófagos o M1 e o M2. Apesar dos macrófagos M1 estarem associados a asma não atópica e a alguns tipos de asma grave, os macrófagos M2 são os que estão mais associados com a asma. Os macrófagos são ativados por alérgenos através de recetores de IgE, ocorrendo produção de mediadores inflamatórios e citocinas que amplificam a resposta inflamatória.(Barnes e Drazen, 2009; GINA, 2012; NHLBI, 2007; Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010)

**Células dendríticas** – Estas células captam os principais alérgenos de superfície das vias aéreas e migram para os gânglios linfáticos para interagir com as células reguladoras e, finalmente, estimulam a diferenciação de células Th2 a partir dos linfócitos T *naive*.(Killeen e Skora, 2013)

**Neutrófilos** – Os níveis de neutrófilos aparecem aumentados nas vias aéreas e na expetoração de pessoas com asma grave, durante as exacerbações agudas. O seu papel fisiopatológico ainda é incerto. A regulação do recrutamento de neutrófilos, ativação e alteração da função pulmonar ainda está em estudo, mas o leucotrieno B<sub>4</sub> parece contribuir para esses processos. As relações entre a bronquite neutrofílica e a persistência de microrganismos, especialmente bactérias e vírus, estão sob investigação na asma

grave.(Barnes e Drazen, 2009; Chanez e Bourdin, 2008; GINA, 2012; NHLBI, 2007; Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010)

### **Mediadores inflamatórios**

Cerca de 100 mediadores são reconhecidos por estarem envolvidos na asma e na complexa resposta inflamatória nas vias aéreas.(GINA, 2012). Estes mediadores podem ter diversos efeitos sobre as vias respiratórias, o que poderia explicar as características patológicas da asma. Os mediadores tais como a histamina, prostaglandinas e leucotrienos provocam a contração das vias aéreas, aumentam a contração do músculo liso, a secreção de muco e atraem outras células inflamatórias para as vias aéreas. Embora a multiplicidade de mediadores torne improvável que apenas um mediador tenha um grande impacto na asma, vários estudos clínicos sugerem que os cisteinil-leucotrienos têm um efeito clinicamente importante.(Barnes e Drazen, 2009)

**Quimiocinas** – As quimiocinas são importantes no recrutamento de células inflamatórias nas vias respiratórias e são principalmente expressas em macrófagos e células epiteliais das vias respiratórias. A eotaxina é relativamente seletiva para os eosinófilos, enquanto as quimiocinas derivadas de macrófagos (MDC) recrutam células Th2.(GINA, 2012)

**Citocinas** – As citocinas estão envolvidas na resposta inflamatória da asma e podem determinar a sua gravidade. As citocinas derivadas de células Th2 incluem a IL-5, que é necessária para a diferenciação e sobrevivência de eosinófilos, a IL-4 que é importante para a diferenciação de células Th2 e a IL-13 que é importante para a formação de IgE. Outras citocinas relevantes incluem a IL-1 $\beta$  e o fator de necrose tumoral-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que amplificam a resposta inflamatória, e o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), que prolonga a sobrevivência de eosinófilos nas vias aéreas.(Barnes e Drazen, 2009; NHLBI, 2007)

**Cisteinil-leucotrienos** – Os cisteinil-leucotrienos são derivados do ácido araquidónico e são gerados principalmente por mastócitos e eosinófilos. Os cisteinil-leucotrienos têm origem na bicamada lipídica da membrana celular após oxidação do ácido araquidónico pela 5-lipoxigenase em sucessivas conversões enzimáticas que geram o leucotrienos C4 (LTC<sub>4</sub>), LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>. Estes mediadores são potentes broncoconstritores e moléculas pró-inflamatórias. A inibição destes mediadores demonstrou melhorar a função

pulmonar e os sintomas da asma.(Barnes e Drazen, 2009; GINA, 2012; Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010)

**Histamina** – A histamina é libertada pelos mastócitos e contribui para a resposta inflamatória e para a broncoconstrição.(Killeen e Skora, 2013)

**Óxido nítrico** – O óxido nítrico é um potente vasodilatador produzido pelas células epiteliais das vias aéreas. É sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase e a sua presença nas vias aéreas tem sido relacionada com a resposta inflamatória da asma. Pode ser útil na monitorização da resposta ao tratamento da asma através da medição da fração de ar exalado (FENO).(GINA, 2012; Nowak e Tokarski, 2010)

**Prostaglandina D2** – As prostaglandinas são geradas pelo metabolismo do ácido araquidónico pelas enzimas prostaglandina sintetase e ciclooxigenase. A prostaglandina D2 (PGD2) é a mais relevante na patogénese da asma. Os mastócitos são a fonte celular mais importante de PGD2, tendo esta uma ação broncoconstritora nas vias aéreas. A PGD2 exerce os seus efeitos biológicos através de três recetores (DPI/DP; TP; CRTH2/DP2), que são expressos em diversas células, nomeadamente nas células epiteliais e hematopoiéticas.(Killeen e Skora, 2013; Woodruff, Bhakta e Fahy, 2010)

**Imunoglobulina E** – IgE é o anticorpo responsável pela ativação de reações alérgicas e é importante na patogénese de doenças alérgicas e no desenvolvimento e persistência da inflamação. A IgE liga-se à superfície das células através de um recetor específico de alta afinidade. Os mastócitos possuem um grande número de receptores de IgE e estes, quando ativados por interação com o antigénio, libertam uma grande variedade de mediadores responsáveis pelo início do broncospasmo e pela libertação de citocinas pró-inflamatórias que perpetuam a inflamação das vias aéreas subjacentes. Outras células, basófilos, células dendríticas e os linfócitos têm também receptores de alta afinidade de IgE. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra a IgE tem demonstrado alguma eficácia no tratamento da asma.(NHLBI, 2007)

### **Células estruturais e remodelação das vias aéreas**

Células estruturais das vias aéreas, incluindo células epiteliais, fibroblastos e células do músculo liso das vias aéreas são moduladas por citocinas, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios presentes na asma. É interessante notar que também podem ser

uma importante fonte destas moléculas sinalizadoras. Embora o conceito não seja bem definido, a ideia de que ocorrem mudanças de longa duração nas células que formam a parede das vias aéreas e que estas células estreitam o lúmen e contribuem para a limitação crónica do fluxo aéreo foi denominada remodelação das vias aéreas.(Barnes e Drazen, 2009; Nowak e Tokarski, 2010)

As mudanças estruturais nas vias aéreas incluem espessamento epitelial, fibrose subepitelial, aumentos do músculo liso das vias aéreas, angiogénese, aumento das células secretoras de muco e perda de integridade da cartilagem. O espessamento da membrana basal pode conferir uma proteção, impedindo as células inflamatórias e proteínas de entrar na submucosa das vias aéreas através de um epitélio danificado. Simultaneamente, este processo pode ser contraproducente, reduzindo a elasticidade das pequenas vias aéreas.(Barnes e Drazen, 2009; Nowak e Tokarski, 2010)

A remodelação das vias aéreas pode ocorrer com maior extensão nalguns doentes e pode ser aumentada por outros fatores, tais como o fumo do cigarro. É provável que os fatores genéticos influenciem o grau de remodelação que ocorre.(Barnes e Drazen, 2009; Nowak e Tokarski, 2010)

A remodelação das vias aéreas pode explicar a resistência à terapia observada em doentes com histórico de asma prolongada e o declínio da função pulmonar observado com a idade. A remodelação das vias respiratórias induzida por inflamação crónica pode levar ao desenvolvimento irreversível de limitação do fluxo de ar e aumento da mortalidade por asma. As implicações clínicas da natureza imunológica e inflamatória das respostas asmáticas precoces e tardias são cruciais uma vez que a terapia pode ser dirigida de maneira diferente para cada fase.(Barnes e Drazen, 2009; Nowak e Tokarski, 2010)

### **Abordagem terapêutica da asma**

Os dois aspetos mais importantes no tratamento da asma são o controlo ambiental e a terapia farmacológica. No caso de asma grave, o tratamento de co morbididades também é crucial. Embora haja consenso de que as exposições ambientais são agentes causadores de asma, o papel do controlo ambiental permanece controverso. Mesmo nos casos de asma ocupacional, onde a crise asmática é desencadeada por um agente exterior, só um terço dos doentes apresentam recuperação após a interrupção da exposição. A intervenção ambiental no sentido de reduzir a exposição aos alérgenos interiores (ácaros e baratas) resultou numa

redução da morbidade associada à asma em crianças. No entanto, os resultados de estudos em adultos são menos convincentes.(Martinez e Vercelli, 2013)

No que diz respeito à terapia farmacológica da asma ela divide-se em duas categorias: terapêutica de alívio e terapêutica de controlo.(Wechsler, 2014). Esta última destina-se, fundamentalmente, a evitar as crises e a permitir ao doente ter um estilo de vida na qual a patologia interfira o menos possível.(Sarmiento, 2006)

### **Terapêutica de alívio na asma**

Os fármacos utilizados na terapêutica de alívio são os agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de curta duração de ação, os antagonistas dos recetores muscarínicos, a teofilina de ação rápida e corticosteroides sistémicos.(Drazen, 2012)

#### ***Agonistas adrenérgicos $\beta_2$ de curta duração de ação***

A ação broncodilatadora destes fármacos deve-se ao seu efeito agonista sobre os recetores  $\beta$ -adrenérgicos (predominantemente  $\beta_2$ ) do músculo liso brônquico. A estimulação dos recetores  $\beta_2$  dos mastócitos faz com que diminua a libertação de mediadores inflamatórios e broncoconstritores por estas células. Os fármacos deste grupo aumentam a motilidade ciliar das células epiteliais da mucosa brônquica, facilitando a remoção de muco, geralmente dificultada em asmáticos.(Sarmiento, 2006). O salbutamol, a terbutalina, o fenoterol e o bambuterol são alguns dos fármacos que pertencem a este grupo.(GINA, 2012)

Os agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de curta duração de ação inalados devem ser utilizados só quando necessário, na dose mais baixa e na frequência adequada. O uso crescente, especialmente o uso diário, constitui um alerta de deterioração do controlo da asma e indica a necessidade de reavaliação do tratamento. Da mesma forma, a dificuldade em se alcançar uma resposta rápida e sustentada após administração de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  durante uma exacerbação requer atenção médica, e pode indicar a necessidade de tratamento a curto prazo com corticosteroides orais.(GINA, 2012)

#### ***Antagonistas dos receptores muscarínicos***

Existem 3 tipos de recetores muscarínicos (M) envolvidos na regulação das vias aéreas: os receptores M1, presentes no gânglio colinérgico, com a função de facilitar a transmissão nervosa; os receptores M2, localizados nas terminações pós-ganglionares das fibras colinérgicas, com a função de limitar a libertação de acetilcolina pelas terminações pós-ganglionares; receptores M3, localizados nas células do músculo liso, glândulas da mucosa e

no endotélio vascular das paredes das vias respiratórias. Todas estas características justificam a utilização de antagonistas dos receptores muscarínicos para o tratamento da asma.(Novelli *et al.*, 2012)

Os antagonistas dos receptores muscarínicos incluem o brometo de ipatrópio, o oxitrópio e o tiotrópio. O brometo de ipatrópio e o oxitrópio são fármacos de curta duração de ação, enquanto o tiotrópio é um fármaco de longa duração de ação.(Novelli *et al.*, 2012). O brometo de ipatrópio é um composto quaternário de amónia e é ministrado por inalação. Os estudos realizados demonstram que no broncospasmo dos doentes asmáticos, ele é menos potente do que os agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , como o salbutamol. Na crise asmática moderada ou grave parece haver vantagem na associação do brometo de ipatrópio a um agonista adrenérgico  $\beta_2$ . Este também é usado como broncodilatador alternativo em doentes que apresentam taquicardia, arritmia e tremores provocados pelos agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de curta duração de ação.(Sarmiento, 2006)

### **Teofilina**

A teofilina de curta duração de ação pode ser usada para alívio dos sintomas da asma. O seu papel no tratamento das exacerbações permanece controverso. A teofilina de curta duração de ação não acrescenta nenhum efeito aditivo de broncodilatação com dose adequada de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de curta duração de ação, no entanto melhora os movimentos respiratórios. A teofilina apresenta um potencial para efeitos adversos significativos, no entanto estes podem ser evitados com uma correta monitorização da dosagem.(GINA, 2012; Rottier e Duiverman, 2009)

### **Corticosteroides sistémicos**

Uma crise grave ou a exacerbação da asma por aumento da componente inflamatória são indicações para a administração sistémica de um corticosteroide. Na crise grave, que obriga ao internamento do doente, recorre-se geralmente à hidrocortisona, ou à metilprednisolona. Na exacerbação da asma crónica a prednisolona melhora o quadro clínico.(Sarmiento, 2006). A terapêutica com corticosteroides sistémicos só deve ser utilizada nestas situações, devido aos efeitos adversos que apresenta a longo prazo, nomeadamente osteoporose, obesidade e hipertensão.(Wechsler, 2014)

### **Terapêutica de controlo da asma**

No tratamento de controlo da asma é importante o conceito de que esta patologia é uma doença inflamatória crónica.(Sarmiento, 2006). Os fármacos utilizados são os

corticosteroides inalados, os antagonistas dos leucotrienos, os agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de longa duração de ação, as cromonas, a teofilina, os corticosteroides sistémicos e os anticorpos monoclonais, sendo que estes dois últimos são utilizados apenas em adultos.(Drazen, 2012; GINA, 2012)

### **Corticosteroides**

Os corticosteroides são antiasmáticos de grande importância pelo seu potente efeito anti-inflamatório. A inflamação crónica das vias aéreas perpetua a doença e pode levar ao seu agravamento progressivo e à resposta refratária à terapêutica broncodilatadora. Demonstrou-se que os corticosteroides atuam por outros mecanismos moleculares para além da indução, a nível do núcleo da célula, da síntese de uma proteína (lipocortina ou lipomodulina) que impede a ação da fosfolipase  $A_2$  sobre o ácido araquidónico, inibindo a via da ciclo e da lipoxigenase e, conseqüentemente, a síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Foi também descrito um efeito inibitório no fator de transcrição NF-kB (fator nuclear *kappa* B) com conseqüente supressão de múltiplos genes inflamatórios, incluindo citocinas, enzimas inflamatórias, moléculas de adesão e receptores de mediadores inflamatórios.(Sarmiento, 2006)

Os corticosteroides inalados incluem o dipropionato de beclomatonas, a budesonida, a flunisolida e a fluticasona. Diversos estudos têm sido realizados no sentido de demonstrar a eficácia da flunisolida e da fluticasona no tratamento da asma.

Após a proibição de cloro-fluorcarbonetos (CFC), foi desenvolvida uma formulação de hidrofluoralcão (HFA) - flunisolida, que apresenta um espaçador embutido. Este espaçador permite um diâmetro de massa aerodinâmico e menor do que o da formulação de CFC. O aerossol extrafino e o espaçador conferem características diferentes relativamente aos corticosteroides inalados tradicionais. Estas características garantem uma maior deposição pulmonar, uma menor dose a nível da orofaringe e maior distribuição pelas pequenas vias aéreas. Esta formulação pode ser considerada uma alternativa eficaz no controlo da asma em adultos e crianças com mais de 6 anos.(Melani, 2014)

Um estudo realizado com o furoato de fluticasona (FF) demonstra que uma dose de 50  $\mu$ g administrada à noite melhora significativamente o FEV1 (volume expiratório forçado no 1ºsegundo). Em geral, o perfil de eficácia e tolerabilidade do FF foi aceitável, sugerindo que este composto é adequado para doentes com mais de 12 anos que apresentem asma persistente não controlada por terapia não-corticosteroide.(Byrne *et al.*, 2014)

Os efeitos adversos comuns aos corticosteroides inalados são candidíase oral e rouquidão (atribuído a miopatia dos músculos da laringe). O risco e a gravidade podem ser reduzidos por meio de espaçadores (caso do HFA-flunisolida) e boa higiene orofaríngea (isto é, gargarejar após a inalação). (Drazen, 2012)

Em determinadas situações pode ser necessário recorrer a terapia com administração de corticosteroides orais a longo prazo. Os corticosteroides inalados são sempre preferíveis em relação aos sistémicos; no entanto, quando estes têm que ser usados, deve ser feito ajuste da dose de modo a diminuir os efeitos secundários. As preparações orais são preferíveis por apresentarem um efeito mineralocorticoide mais baixo, um menor efeito sobre o músculo estriado, bem como uma maior flexibilidade do ajuste de dose em relação às preparações parenterais. (Drazen, 2012; GINA, 2012)

### ***Antagonistas dos leucotrienos***

Os antagonistas dos leucotrienos dividem-se em duas categorias: os antagonistas do recetor cisteinil-leucotrieno I (montelucaste, zafirlucaste e pranlucaste) e os inibidores da 5-lipoxigenase (zileuton), enzima responsável pela formação dos leucotrienos. (Cydulka e Bates, 2012). São fármacos anti-inflamatórios seguros que provocam broncodilatação, reduzem a inflamação das vias aéreas, o risco de exacerbação e diminuem a necessidade do uso de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de curta duração de ação. (Cydulka e Bates, 2012; Wechsler, 2014). Não existem ensaios clínicos conclusivos que permitam estabelecer diferença de eficácia entre os dois grupos, no entanto, o zileuton apresenta a desvantagem de ter que ser administrado quatro vezes por dia, enquanto o montelucaste é administrado uma vez por dia e o zafirlucaste duas vezes. (Sarmiento, 2006)

Um estudo realizado com o montelucaste permitiu concluir que este é uma opção terapêutica adequada num regime de monoterapia em doentes com asma persistente leve, com funções pulmonares normais e para controlo da asma induzida pela aspirina. O montelucaste é também uma opção adequada em situações de asma não controladas com terapêutica corticosteroide em monoterapia, ou em combinação com corticosteroides e agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de longa duração de ação. (Vora, 2014)

### ***Agonistas adrenérgicos $\beta_2$ de longa duração de ação***

Os agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de longa duração de ação incluem o formoterol e o salmeterol e não podem ser usados em monoterapia na asma, porque não atuam ao nível da inflamação das vias aéreas. Estes são mais eficazes quando associados aos corticosteroides inalados e esta combinação é utilizada quando a monoterapia com corticosteroides inalados

não apresenta qualquer efeito terapêutico. A adição dos agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de longa duração de ação ao regime diário com corticosteroides inalados reduz os sintomas de asma noturna, melhora a função pulmonar, reduz o uso de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de curta duração de ação, reduz o número de exacerbações, não aumenta o risco de hospitalizações e origina um controlo clínico da asma em mais doentes, mais rapidamente e com uma dose mais baixa de corticosteroides inalados.(GINA, 2012)

Já existem no mercado formulações que possuem esta associação de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de longa duração e de corticosteroides (propionato de fluticasona e salmeterol; budesonida e formoterol; mometasona e formoterol; beclometasona e formoterol).(GINA, 2012). Vários estudos demonstram a eficácia desta associação terapêutica no controlo da asma.(Boonsawat e Thinkhamrop, 2014; Lazarinis *et al.*, 2014). Para além das vantagens já referidas, esta associação também previne o broncospasmo induzido pelo exercício.(Lazarinis *et al.*, 2014)

#### **Antagonista dos receptores muscarínicos de longa duração de ação**

Nos últimos 5 anos têm sido desenvolvidos vários estudos que visam demonstrar a eficácia do tiotrópio no tratamento da asma. Os resultados incluem: uma melhoria da função pulmonar em doentes com asma moderada e medicados com corticosteroides e em doentes com asma grave e a realizarem terapêutica com corticosteroides e agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ . Em comparação com o salmeterol, apresenta resultados semelhantes para o pico de fluxo expiratório (PEF) e para pré-dose do volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1). O tiotrópio apresenta uma diminuição do risco de exacerbações quando associado a corticosteroides e agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  em doentes com asma grave. Por fim demonstra um melhor controlo dos sintomas da asma e melhor qualidade de vida no doente asmático, com redução do uso de medicação de crise.(Novelli *et al.*, 2013, 2012)

#### **Cromonas**

O cromoglicato de sódio e o nedocromil são antiasmáticos de uso inalatório que têm uma atividade antialérgica bastante específica, sendo geralmente bem tolerados. São mais eficazes na prevenção das crises de asma com uma componente alérgica evidente. Embora sejam designados por inibidores da desgranulação dos mastócitos, não parece ser este o seu único mecanismo de ação. Tem sido sugerida uma ação protetora dos terminais das fibras sensitivas C, impedindo a sua estimulação por substâncias inaladas e a consequente

libertação dos neuropeptídeos inflamatórios e broncospásticos.(Rottier e Duiverman, 2009; Sarmento, 2006)

### **Teofilina**

O tratamento com teofilina é recomendado apenas para doentes com asma persistente moderada ou grave e que estão a fazer medicação de controlo, tais como corticosteroides inalados ou antagonistas dos leucotrienos, mas cuja asma não está controlada.(Drazen, 2012). O seu efeito terapêutico, como broncodilatador, deve-se, em grande parte, ao efeito relaxante do músculo liso brônquico. Adicionalmente outros mecanismos de ação propostos incluem a inibição da libertação de mediadores pelos mastócitos, a melhoria da contractilidade diafragmática e a estimulação dos centros respiratórios medulares. Desta última ação poderá resultar um aumento da sensibilidade desses centros aos efeitos estimuladores do CO<sub>2</sub>. (Sarmento, 2006). Os efeitos adversos mais comuns da teofilina são nervosismo, náuseas, vómitos, anorexia e dor de cabeça.(Linzer, 2007)

### **Anticorpos monoclonais**

A imunoglobulina E (IgE) desempenha um papel central no desenvolvimento de doenças alérgicas, incluindo asma alérgica. Em indivíduos com atopia, a exposição inicial / sensibilização a um alérgénio inicia uma cascata de eventos celulares e moleculares, conduzindo à produção de IgE específica de alérgénio. A IgE liga-se às células inflamatórias, através da sua porção Fc com a porção Fcε dos recetores, induzindo desgranulação de mastócitos e basófilos, conduzindo à libertação de mediadores pró-inflamatórios, resultando numa exacerbação da asma.(Chung, 2013; Normansell *et al.*, 2014; Sanchez *et al.*, 2012)

Os novos fármacos denominados anticorpos anti-IgE (omalizumab) ligam-se à IgE e impedem a ligação da IgE ao recetor FcεRI (recetor de elevada afinidade para a IgE), reduzindo assim a quantidade de IgE livre que está disponível para despoletar a cascata alérgica.(EMA, 2015; Normansell *et al.*, 2014)

O omalizumab está indicado em crianças com idade superior a 6 anos, adolescentes e adultos que apresentam asma mediada pela IgE, devidamente estabelecida. Este é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aeroalergeno perenial e sintomas diurnos frequentes ou despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas, apesar de medicados com

doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista  $\beta_2$  de longa ação inalado.(EMA, 2015; Normansell *et al.*, 2014)

### **Papel do farmacêutico na Asma**

O farmacêutico, tendo um contacto privilegiado com os doentes, tem um papel determinante no aconselhamento sobre a correta utilização dos inaladores e na promoção da adesão à terapêutica, com vista a um melhor controlo da doença. Um outro aspeto que deve ser reforçado pela equipa da farmácia é a promoção da autovigilância da doença, através do autopreenchimento de inquéritos como o ACT (teste de controlo da asma), ou da medição periódica de parâmetros funcionais respiratórios, que podem ser realizados na farmácia, à semelhança do que atualmente se faz para a glicemia e pressão arterial. Uma boa comunicação entre médico e farmacêutico permitirá identificar precocemente o não controlo da doença, permitindo uma intervenção atempada do médico.(Mendes *et al.*, 2010)

### **Novas perspetivas terapêuticas**

Apesar das várias opções terapêuticas para o controlo da asma, existem diversos doentes que permanecem com a patologia descontrolada pelo que é necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.(Wechsler, 2014)

Novas combinações de corticosteroides inalados e agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de longa duração de ação de toma única oferecem uma melhor adesão à terapêutica por parte do doente. O brometo de umeclidínio está atualmente em desenvolvimento de fase II para a asma e está a ser associado a corticosteroides inalados. Um estudo pré-clínico investigou a ação do brometo de aclidínio (agonista adrenérgico  $\beta_2$  de longa duração de ação) num modelo animal de asma e foi constatado um efeito broncodilatador e anti-inflamatório promissor.(Wechsler, 2014)

O bloqueio de alvos moleculares ao longo da via inflamatória da asma consiste também numa opção de tratamento bastante promissora. Atualmente o único fármaco imunomodulador aprovado pela FDA para o tratamento da asma alérgica é o omalizumab.

As citocinas são um alvo natural para intervenções terapêuticas dirigidas. As citocinas associadas com a asma incluem TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-17.(Stokes, 2014).

O fator de necrose tumoral  $\alpha$  recruta neutrófilos e eosinófilos para as vias respiratórias, contribuindo para a hiper-reatividade das vias aéreas. Etanercept, um anticorpo monoclonal que se liga diretamente ao TNF- $\alpha$ , foi avaliado num ensaio clínico de

fase II que envolveu 132 doentes com asma moderada a grave, no entanto não foi mais eficaz do que o placebo. O Golimumab, outro anticorpo monoclonal humanizado para o TNF- $\alpha$  foi avaliado em doente com asma descontrolada, no entanto não houve melhorias da função pulmonar ou das exacerbações da asma. Tendo em conta estes resultados, é improvável que o bloqueio do TNF- $\alpha$  seja uma opção viável para a terapêutica da asma.(Stokes, 2014)

A IL-9 é produzida por linfócitos e mastócitos e regula a inflamação das vias aéreas, a produção de muco e a hiper-reatividade das vias aéreas. Um anticorpo monoclonal foi avaliado em doentes com asma descontrolada, apesar da terapia com corticosteroides inalados (ICS), no entanto, não foi demonstrada nenhuma melhoria das exacerbações ou função pulmonar.(Chung, 2013; Dunn e Wechsler, 2015; Stokes, 2014)

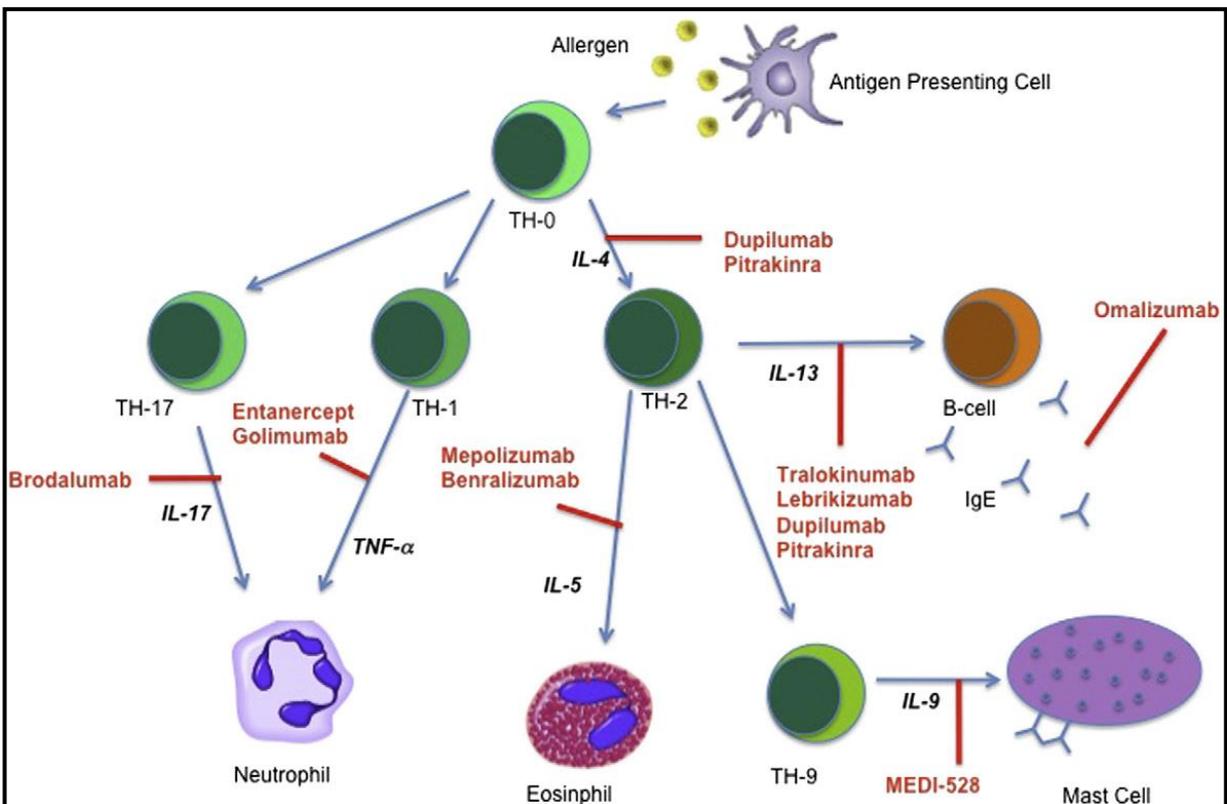
Os linfócitos que produzem a IL-17 demonstram capacidade para recrutar eosinófilos e neutrófilos para as vias aéreas. O Brodalumab, um anticorpo monoclonal dirigido para o recetor da IL-17, não apresenta nenhuma vantagem no controlo da asma.(Chung, 2013; Dunn e Wechsler, 2015; Olin e Wechsler, 2014; Stokes, 2014)

A IL-5 é necessária para a maturação e diferenciação de eosinófilos. No tratamento da asma, o Mepolizumab é o anticorpo monoclonal anti-IL-5 mais estudado. Em dois ensaios clínicos de fase III, o Mepolizumab reduziu significativamente a frequência das exacerbações, apresentou melhoria da função pulmonar em doentes com asma medicados com corticosteroides inalados em doses elevadas e permitiu uma redução de corticosteroides por via oral em doentes asmáticos dependentes de corticosteroides. Ensaio de fase III com o Reslizumab (anti-IL-5) demonstraram uma redução significativa das exacerbações da asma e melhoria nos sintomas e na função pulmonar. O Benralizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor  $\alpha$  da IL-5 e que num estudo de fase inicial demonstrou uma redução de eosinófilos nas mucosas das vias aéreas, no sangue e na medula óssea, com um bom perfil de segurança.(Apter, 2014; Dunn e Wechsler, 2015; Ortega *et al.*, 2014; Stokes, 2014)

A IL-13 está diretamente implicada na inflamação das vias aéreas, hiper-reatividade, fibrose e aumento da produção de muco. Lebrikizumab é um anticorpo monoclonal dirigido para a IL-13 que induz uma melhoria significativa no FEV1 (5,5%) nos doentes com perióstina sérica elevada.(Chung, 2013; Dunn e Wechsler, 2015; Olin e Wechsler, 2014; Stokes, 2014)

Para além dos efeitos que se sobrepõem aos da IL-13, a IL-4 é responsável pela regulação dos receptores de baixa e alta afinidade de IgE, induz a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), que dirige os eosinófilos para os locais de inflamação, e polariza a

diferenciação de células T indiferenciadas para uma resposta Th2. A inibição da atividade da IL-4 foi um alvo atrativo em ensaios clínicos de fase inicial. Foram desenvolvidas moléculas que atuam na IL-13 e IL-4, pois os seus mecanismos sobrepõem-se. Para o efeito desenvolveu-se uma forma recombinante da IL-4 (Pitrakinra) e um anticorpo monoclonal para o recetor  $\alpha$  da IL-4 (AMG 317 e Dupilumab). Um estudo realizado com a Pitrakinra demonstrou uma diminuição do FEV1. O Dupilumab, que inibe a IL-4 e a IL-13, evidenciou uma redução significativa das exacerbações da asma, uma melhoria na função pulmonar e uma redução dos marcadores de inflamação. (Apter, 2014; Chung, 2013; Dunn e Wechsler, 2015; Stokes, 2014)



**Figura 3:** Terapêutica baseada nas citocinas.  
 Retirado de: Stokes, 2014

Outro alvo terapêutico para o tratamento da asma são as fosfodiesterases (PDE). As fosfodiesterases são enzimas associadas com a actividade do músculo liso das vias aéreas e inflamação das vias respiratórias. Os inibidores das PDE3 agem como broncodilatadores, enquanto os inibidores das PDE4 são anti-inflamatórios. O Roflumilaste é um inibidor da PDE4 aprovado para doentes com a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Os seus efeitos anti-inflamatórios foram demonstrados num estudo de doentes com asma alérgica moderada. (Stokes, 2014)

### **Conclusão**

Apesar de a asma ser uma doença reportada desde a antiguidade, permanece ainda como um relevante problema de saúde pública. Apesar dos avanços recentes na compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na fisiopatologia da asma e na identificação de novos alvos farmacológicos que possibilitaram aumentar o número de estratégias terapêuticas disponíveis, uma grande parte dos doentes asmáticos sofrem de asma não controlada.

O futuro para a prevenção e tratamento da doença dependerá da identificação das vias biológicas que originam diferentes fenótipos de asma. Isso requer uma abordagem de sistemas para descobrir estas vias e identificar bio marcadores apropriados. A evidência de um fenótipo central na obstrução reversível do fluxo aéreo, hiper-reatividade e hipersecreção de muco, define um fenótipo base. A identificação destes fenótipos permitirá uma medicina personalizada, estratificada, ou de precisão, com tratamentos mais eficazes e mais seguros aplicados a indivíduos que terão, deste modo, maior probabilidade de responder à terapêutica. Isto é particularmente verdadeiro para agentes biológicos, que são direcionados para alvos celulares e moleculares específicos das vias de desenvolvimento da asma. (Holgate e Sly, 2014)

## **Bibliografia**

ALMEIDA, Mário Morais De *et al.* - Factores de risco para asma activa em idade escolar: estudo prospectivo com oito anos de duração. (2004) 20–40.

APTER, Andrea J. - Advances in adult asthma diagnosis and treatment in 2014. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. (2014) 46–53.

ARAÚJO, A. Teles - Relatório do observatório nacional das doenças respiratórias. (2008).

ARAÚJO, A. Teles - 10º Relatório do observatório nacional das doenças respiratórias. (2015).

BARNES, Peter J.; DRAZEN, Jeffrey M. - Pathophysiology of asthma. Em **Asthma and COPD: Basic Mechanisms and clinical management**. 2. ed. (2009) 401–423.

BATEMAN, E. D. *et al.* - Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. **European Respiratory Journal**. (2008) 143–178.

BOONSAWAT, Watchara; THINKHAMROP, Bandit - Role of budesonide / formoterol maintenance reliever therapy: a pragmatic study. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**. (2014) 160–165.

BYRNE, Paul M. O. *et al.* - Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate 50 µg in adults with persistent asthma: a 12-week randomized trial. (2014) 1–10.

CHANEZ, Pascal; BOURDIN, Arnaud - Pathophysiology of asthma. Em **Clinical Asthma**. (2008) 23–34.

CHUNG, Kian Fan - New treatments for severe treatment-resistant asthma: Targeting the right patient. **The Lancet Respiratory Medicine**. (2013) 639–652.

COSIO, Borja G.; ROSADO, Jaime Rodríguez; ROSSI, Federico Fiorentino - Asthma: Epidemiology, Pathophysiology and Risk Factors. Em **Clinical Respiratory Medicine**. 4. ed. (2012) 487–500.

CYDULKA, Rita K.; BATES, Craig G. - Asthma. Em **Emergency medicine - clinical essentials**. 2. ed. (2012) 397–404.

DGS - **Manual de Boas Práticas na Asma** (2001)

DRAZEN, Jeffrey M. - Asthma. Em **Goldman's Cecil Medicine**. 24. ed. (2012) 531–537.

DUNN, Rm; WECHSLER, Me - Anti-Interleukin Therapy in Asthma. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. (2015) 55–65.

EMA - Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. (2015) 1–143.

GIBSON, John *et al.* - Adult asthma. Em **European Respiratory Society White Book**. (2015) 138–147.

GINA - Global strategy for asthma management and prevention. (2012) 1–128.

HOLGATE, Stephen T.; SLY, Peter D. - Asthma Pathogenesis. Em **Middleton's Allergy - Principles and Practice**. 8. ed. (2014) 812–841.

KILLEEN, Kathryn; SKORA, Elizabeth - Pathophysiology, diagnosis, and clinical assessment of asthma in the adult. **The Nursing clinics of North America**. (2013) 11–23.

LAZARINIS, Nikolaos *et al.* - Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. **Thorax**. (2014) 130–136.

LINZER, Jeffrey F. - Review of Asthma: Pathophysiology and Current Treatment Options. **Clinical Pediatric Emergency Medicine**. (2007) 87–95.

MARTINEZ, Fernando D.; VERCELLI, Donata - Asthma. **The Lancet**. (2013) 1360–1372.

MELANI, Andrea S. - Flunisolide for the treatment of asthma. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. (2014) 251–258.

MENDES, Zilda *et al.* - Avaliação do controlo da Asma através do Asthma control test™ aplicado em farmácias Portuguesas. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**. (2010) 313–330.

MONTEIRO, Tojal - A Asma , a Obesidade e a Hormona Vitamina D - A Hipótese do Sol. **Nascer e Crescer**. (2008) 125–128.

NHLBI - Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. (2007).

NORMANSELL, Rebecca *et al.* - Omalizumab for asthma in adults and children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. (2014).

NOVELLI, F. *et al.* - Tiotropium: a new therapeutic option in asthma. **International journal of cardiopulmonary medicine and rehabilitation**. (2013) 109–115.

NOVELLI, Federica *et al.* - Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. **Expert Review of Respiratory Medicine**. (2012) 309–319.

NOWAK, Richard M.; TOKARSKI, Glenn F. - Asthma. Em **Rosen's Emergency medicine - concepts and clinical practice**. (2010) 941–955.

OLIN, J. T.; WECHSLER, M. E. - Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. **Bmj**. (2014).

OMS - Vigilância global, prevenção e controlo das doenças respiratórias crónicas: uma abordagem integradora. (2007).

ORTEGA, Hector G. *et al.* - Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. **The New England journal of medicine.** (2014) 1198–1207.

PINTO, Leonardo A; STEIN, Renato T.; KABESCH, Michael - Impact of genetics in childhood asthma. **Jornal de pediatria.** (2008) S68–S75.

ROTTIER, Bart L.; DUIVERMAN, Eric J. - Anti-inflammatory drug therapy in asthma. **Paediatric Respiratory Reviews.** (2009) 214–219.

SANCHEZ, J. *et al.* - Omalizumab beyond asthma. **Allergologia et Immunopathologia.** (2012) 306–315.

SARMENTO, António - Broncodilatadores, antiasmáticos, antitússicos e expectorantes. Em **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas.** 5. ed. (2006) 512–523.

SEELEY, Rod R.; STEPHENS, Trent D.; TATE, Philip - Patologia do Aparelho Respiratório: Asma. Em **Anatomia & Fisiologia.** 6. ed. (2003) 864–865.

STOKES, Jeffrey R. - Promising future therapies for asthma. **International immunopharmacology.** (2014) 373–377.

TODO-BOM, Ana; PINTO, Anabela Mota - Fisiopatologia da asma grave. **Revista Portuguesa De Imunoalergologia.** (2006) 43–48.

VORA, Agam C. - Montelukast - Place in Therapy. **Supplement to Journal of the association of physicans of India.** (2014) 46–50.

WECHSLER, Michael E. - Getting Control of Uncontrolled Asthma. **The American journal of medicine.** (2014) 1049–1059.

WOODRUFF, Prescott G.; BHAKTA, Nirav R.; FAHY, John V. - Asthma: Pathogenesis and phenotypes. Em **Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.** 5. ed. (2010) 713–730.