



**Global Journal of Health Education  
(GJOHE)**



## PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF ASTHMA

**Lemos N.D.C.B<sup>1</sup>; Monteiro J.P.A<sup>2</sup>; Anjos F.B.R<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Medicina – UFPE; <sup>2</sup>Estudante do Curso de Medicina – UPE; <sup>3</sup>Docente/Pesquisador do Departamento de Histologia e Embriologia - UFPE

### ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory pulmonary disease defined by hyperresponsiveness of air pathways and limitation to air flux. To enlighten the therapeutic options of asthma ex-acerbations. This systematic literature review was built from a bibliography research of scientific papers, publications and materials available on the Internet in English and Por-tuguese. From this research, five essential themes were identified:  $\beta$ 2 adrenergic agonists, anticholinergics, systemic corticosteroids, magnesium sulfate and heliox. Asthma exacer-bation can be treated with different medications that tries to diminish the social conse-quences of this disease.

**Keywords:** Asthma; Muscarinic Antagonists; Corticosteroids; Asthmatic Status; Helium; Magnesium Sulfate.

### \*Correspondence to Author:

Lemos N.D.C.B

Estudante do Curso de Medicina – UFPE

### How to cite this article:

Lemos N.D.C.B; Monteiro J.P.A; Anjos F.B.R. PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF ASTHMA Global Journal of Health Education 2018, 1:7.



AePub LLC, Houston, TX USA.

Website: <https://aepub.com/>

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença pulmonar inflamatória crônica marcada pela hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por variável limitação ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, tosse e aperto no peito, principalmente pela manhã, ao despertar, e à noite<sup>1-5</sup>.

De maneira geral, a asma afeta, em média, 7 – 10 % da população mundial, sendo mais comum em crianças do sexo masculino (menores de 14 anos) e mulheres adultas, causando em torno de 18000 mortes por ano<sup>2</sup>. Até 2025, estima-se que a população de pessoas com asma será entre 100-400 milhões, sendo esse aumento uma consequência direta da elevação da população urbanizada<sup>2,6</sup>. Epidemiologicamente, a associação da asma com a pediatria é considerável, sendo comprovada quando se leva em conta que esta doença afeta 9-20 % das crianças nos Estados Unidos da América (EUA), é responsável por 1/3 dos diagnósticos nas emergências pediátricas, é a mais frequente razão de hospitalizações pediátricas preveníveis e absenteísmo escolar devido a condições crônicas<sup>1,5</sup>.

Em termos de fatores de risco, a atopia emerge com maior destaque, mas outros fatores também estão associados à gênese da asma, dentre eles, o tabagismo (seja passivo ou ativo), agentes infecciosos, obesidade, fatores genéticos, contato com alérgenos e fatores neuroendócrinos<sup>2,5</sup>.

Atualmente, a asma continua sendo motivo de grande preocupação tanto pelo o elevado gasto econômico correlacionado a esta doença, o qual, em 2008, foi de 9,3 bilhões de dólares ou 8 % do gasto direto na saúde das crianças dos EUA e, em 2015, de 56 bilhões de dólares, como também pela dificuldade atribuída ao correto diagnóstico desta condição<sup>1,6</sup>. Esta dificuldade pode ser melhor esclarecida quando se nota tanto o subdiagnóstico, 18-75 % das crianças asmáticas não possuem diagnóstico, como também o diagnóstico equivocado, 11 % das crianças em uso de corticosteroide inalatório na atenção primária não possuem indicação para tal uso<sup>1</sup>.

A associação do tratamento da crise asmática a uma diminuição das hospitalizações e melhora da função

pulmonar torna o domínio desta temática algo relevante para os profissionais de saúde envolvidos no contexto dos agravos sociais determinados por esta doença<sup>7-12</sup>.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura científica. A escolha desse método consiste em oportunizar um embasamento científico que permite, através de pesquisas já realizadas, proporcionar uma compreensão mais completa do tema de interesse. O estudo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, que teve como ferramenta embasadora artigos científicos, publicações periódicas e materiais na Internet disponíveis nos seguintes bancos de dados: PORTAL CAPES, SCIELO, LILACs, PubMed e MEDLINE. Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram: “asma”, “estado asmático”, “quimioterapia”, “sulfato de magnésio”, “antagonistas muscarínicos”, “hélio” e “corticosteroides”. Para a organização do material, foram realizadas as etapas e procedimentos do busca e identificação preliminar bibliográfica, fichamento de resumo, análise e interpretação do material, bibliografia, revisão e relatório final.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram coletados dados de 27 artigos científicos, que se enquadravam nos critérios estabelecidos pela metodologia, que envolviam, em linhas gerais, as temáticas: agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos; antagonistas muscarínicos; corticosteroides sistêmicos; sulfato de magnésio e heliox. Os artigos revisados, portanto, proporcionaram uma compreensão mais completa do tema de interesse e foram norteadores para o desenvolvimento das partes do texto, que tiveram como substrato os temas de maior incidência previamente apresentados.

## AGONISTAS $\beta$ -2 ADRENÉRGICOS DE CURTA DURAÇÃO

Os agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos podem ser classificados, de acordo com o tempo de ação, em agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos de curta duração (SABA – short action  $\beta$  agonist) ou de longa duração (LABA – long action  $\beta$  agonist)<sup>13-16</sup>. Os SABA se caracterizam por apresentarem duração do efeito em torno de 3-6 horas, início do efeito em até 5 minutos

e pico de ação entre 30-60 minutos, tendo como representantes: salbutamol, fenoterol e terbutalina<sup>13-16</sup>. A administração preferencial é pela via inalatória, a qual pode ser realizada mediante nebulização, inalação de pó seco ou, principalmente, jato de aerossol com dose fixa ou dosimetrada<sup>13,15</sup>.

Os SABA são medicações que promovem a melhora da patência das vias aéreas e o relaxamento muscular mediante a atuação sobre os receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos de tais vias<sup>7,14,16</sup>. Estas medicações são as mais eficazes no que tange a reversão rápida da broncoconstrição na asma, sendo reconhecidas como medicações de resgate ou de alívio e indicadas também para uso em caso de exposições previstas a gatilhos asmáticos<sup>7,13-16</sup>. Entretanto, seu uso frequente reflete um controle inadequado da asma e está associado a efeitos danosos, o que expõe a necessidade de iniciar ou aumentar a terapia anti-inflamatória<sup>13,15,17</sup>.

O mecanismo de ação celular dos agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos, independente da duração, se dá pela ocupação dos receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos e consequente ativação da adenilato ciclase pela via estimulatória da proteína G<sup>7,16,18</sup>. Essa ativação desencadeia o aumento de AMPc intracelular, o que ativa as funções das proteínas quinases, as quais fosforilam vários alvos protéicos dentro da célula, levando a ativação da cadeia leve da miosina fosfatase e inibição da cadeia leve da miosina quinase, como consequência, se observa a broncodilatação de início imediato e, em menor grau, a inibição da formação de muco e edema<sup>7,16,18</sup>. Além disso, a ação dos agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos se efetua pela abertura dos canais de potássio ativados por cálcio, o que repolariza a célula muscular, de maneira que o cálcio é sequestrado para reservatórios intracelulares e se obtém o relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas<sup>16</sup>. Dois detalhes importantes são que tanto os receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos estão diretamente acoplados a diferentes vias como também os agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos atuam sobre diferentes células<sup>16</sup>.

Os efeitos colaterais pelo uso desta droga são diversos, dentre eles, podese destacar: vasodilatação, hipotensão, taquicardia, arritmia, palpitações, hipocalemia, hiperglicemia, tremores e cefaléia<sup>7,14,15</sup>.

Vale ressaltar que estudos sugerem que a ação dos agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos no coração pode induzir isquemia, insuficiência cardíaca e arritmias ou elevar o risco de morte súbita<sup>14</sup>. Ao mesmo tempo, o uso prolongado destas drogas em crianças e adultos gera uma preocupação acerca do aumento de exacerbações severas e mortes<sup>15</sup>.

## **ANTICOLINÉRGICOS (ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS)**

Os anticolinérgicos são fármacos com propriedades broncodilatadoras, pois previnem a contração da musculatura lisa e melhoram a patência das vias aéreas<sup>7</sup>. De maneira geral, quando comparados com os agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos, os anticolinérgicos possuem menor eficácia e maior tempo para início da ação (30-60 minutos)<sup>7</sup>. Esta classe medicamentosa, em termos de duração do efeito, pode ser dividida em curta duração (início de ação lento, cerca de 20-30 minutos, e duração do efeito em torno de 6-8 horas: ipratrópio) e longa duração (duração do efeito em torno de 12-24 horas: tiotrópio, aclidínio, glicopirrônio e umeclidínio)<sup>7,14,15</sup>. A sua via de administração é a inalatória, podendo ser realizada por meio de nebulização ou aerossol dosimetrado<sup>19</sup>.

Para compreensão do mecanismo de ação dos anticolinérgicos, se faz necessário a compreensão do papel dos receptores muscarínicos 2 (M2) e 3 (M3) expressos na musculatura lisa da árvore traqueobrônquica<sup>7,14,20,21</sup>. Os receptores M3, mediante a estimulação efetuada pela acetilcolina, são ativados via proteína Gq, o que, juntamente com a ativação da PLC, estimula a liberação do íon cálcio de reservas intracelulares, desencadeando a contração da musculatura lisa e o aumento da secreção de muco, além da participação em processos de inflamação e remodelamento das vias aéreas<sup>7,16,21-23</sup>. Enquanto isso, os receptores M2, mediante a inibição da adenilato ciclase via Gi, são autorreceptores associados ao controle e feedback negativo, em prol de evitar uma grande estimulação dos receptores M3<sup>16,21</sup>.

A escassez dos efeitos adversos dos anticolinérgicos constituem sua principal vantagem em relação aos agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos<sup>14,22</sup>. Apesar disso, o uso de anticolinérgicos pode desencadear: visão turva, midríase, boca seca, náusea, irritação de vias aéreas,

arritmias, retenção urinária e constipação<sup>7,14</sup>. Os efeitos adversos cardíacos costumam ser associados ao uso de anticolinérgicos de curta duração, o que não ocorre com os de longa duração<sup>14</sup>.

Os anticolinérgicos de curta duração se caracterizam como uma boa opção terapêutica em adesão aos SABA para o tratamento de crises asmáticas moderada/grave ou pouco responsiva ao tratamento inicial, pois esta combinação está associada a melhora significativa da função respiratória e menor incidência de efeitos colaterais quando comparado com a monoterapia de SABA<sup>7,15,22</sup>. Entretanto, alguns casos de asmáticos severos não possuem boa resposta ao uso de anticolinérgicos de curta duração, o que justifica o fato destes fármacos não estarem presentes em todos os guidelines<sup>7</sup>. Quando se leva em conta o tratamento das exacerbações e asma aguda, a associação anticolinérgicos de curta duração com SABA ou a monoterapia com anticolinérgicos de longa duração se mostraram mais eficazes que a monoterapia com anticolinérgicos de curta duração<sup>7,13,15,20</sup>. Apesar disso, alguns pacientes idosos apresentam uma resposta satisfatória ao uso de anticolinérgicos de curta duração durante as crises<sup>13</sup>. No caso de crise asmática precipitada por  $\beta$ -bloqueadores, o brometo de ipratrópio é o fármaco de escolha para o tratamento.

Os anticolinérgicos de longa duração possuem um papel emergente no tratamento da asma de difícil controle, pois a sua adição ao uso de corticoide inalatório, na avaliação da melhora da função pulmonar, melhora dos sintomas/exacerbações e diminuição de hospitalizações, se mostrou igualmente eficaz a duplicar a dose de corticoide inalatório<sup>7,13,19,22,23</sup>. Apesar disso, seu uso permanece off-label<sup>13</sup>.

### **CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS**

Os corticosteroides sistêmicos (CS) são drogas utilizadas no tratamento da crise asmática, asma grave ou refratária, visto que possuem importante ação antiinflamatória e imunomoduladora<sup>7,16</sup>. As vias de administração deste medicamento podem ser, tanto oral como também venosa, as quais, juntamente com a via intramuscular, apresentam resultados clínicos semelhantes nas exacerbações da asma<sup>7</sup>.

Em relação ao mecanismo de ação destes medicamentos, é necessário ter em mente a produção de proteínas envolvidas em respostas anti-inflamatórias e a inibição da formação de NF-kB, AP-1, interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13), citocinas, moléculas de adesão, enzimas, células Th2 e receptores pró-inflamatórios (principalmente por eosinófilos e linfócitos T), a partir da ligação desses fármacos a receptores glicocorticoides presentes no citoplasma<sup>7,16</sup>. Mediante a ligação, o receptor ativado transloca-se para o núcleo e se liga ao DNA, promovendo, então, a sua ação anti-inflamatória através da ativação dos genes responsivos a corticosteroides<sup>7,16</sup>. Durante a ação destas drogas, a lipocortina, uma proteína sintetizada neste processo, bloqueia o metabolismo do ácido aracdônico pela inibição da fosfolipase A2, o que, conseqüentemente, bloqueia a produção de prostaglandinas e leucotrienos. Além disso, é constatada a redução da quantidade de linfócitos T, eosinófilos, mastócitos e células dendríticas como resultado desta terapia<sup>7</sup>.

No que tange aos efeitos colaterais, pode-se destacar: insuficiência adrenal, imunodepressão, úlcera péptica, hipertensão, diabetes, catarata, miopatias, insuficiência respiratória, edema, alterações da pele e desmineralização óssea<sup>7,14</sup>.

O uso destas drogas deve ser feito por 7-10 dias, não havendo a necessidade de realizar o desmame da droga ao fim da terapêutica.

### **SULFATO DE MAGNÉSIO**

O sulfato de magnésio é um broncodilatador que atua como terapêutica adicional no tratamento das exacerbações da asma refratárias ao uso de altas doses de SABA, anticolinérgicos inalatórios e CS, sendo associado a melhora da função pulmonar, redução de hospitalizações e redução do uso de ventilação mecânica<sup>7-12</sup>. Este medicamento está disponível tanto para administração por via intravenosa, como também por nebulização<sup>7,8,9,12</sup>.

O mecanismo de ação desta droga ocorre mediante: ativação de bombas sódio-potássio; inibição tanto da captação de cálcio pelas células musculares lisas como também de sua liberação pelo retículo endoplasmático, o que gera um relaxamento da musculatura lisa dos brônquios devido à diminuição

da interação do cálcio com a miosina; diminuição da liberação de histamina através da inibição da degranulação de mastócitos; estabilização dos linfócitos T; diminuição da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas motoras; estimulação da produção de prostaciclina e óxido nítrico; aumento da afinidade do receptor  $\beta$ -2 adrenérgico<sup>7,9-12</sup>.

Na avaliação desta opção terapêutica, se observa como efeitos adversos: tontura, confusão mental, hiporreflexia, cefaleia, sede, rubor, depressão respiratória, arritmias, hipotensão, náuseas, vômitos, fraqueza muscular e dor no sítio de aplicação<sup>7-9</sup>. Em casos de hipermagnesemia, o que desencadeia efeitos colaterais mais severos, a interrupção da infusão resolve a problemática para pacientes com função renal normal<sup>7,12</sup>. Entretanto, nos pacientes com função renal comprometida, há necessidade do uso de gluconato de cálcio intravenoso e hemodiálise<sup>12</sup>.

## HELIOX

A combinação de hélio com oxigênio é uma terapia alternativa para as exacerbações da asma refratárias após 1 hora do tratamento convencional, sendo associada a uma melhora da função pulmonar, quando comparada ao uso de oxigênio puro, 1 hora após o início de sua administração<sup>7,24,25,26</sup>. Para tanto, o percentual de oxigênio na combinação necessita ser maior que 20 % (prevenção de hipóxia) e não deve ultrapassar 40 % (manutenção de efeito clínico significativo)<sup>24</sup>. Vale ressaltar que esta combinação não é tóxica e não apresenta efeito carcinogênico<sup>25</sup>.

A partir do princípio que a turbulência das vias aéreas é dependente da densidade, a baixa densidade e viscosidade do hélio diminuem a resistência das vias aéreas, dando a este gás características favoráveis aos fluxos turbulento (diminuição) e laminar (aumento) presentes no paciente com asma<sup>7,24,25,26</sup>. Concomitante a estes efeitos, o heliox é utilizado com os objetivos de reduzir o esforço respiratório através do alívio da musculatura e carregar a mistura de drogas para nebulização mediante a melhora de sua deposição tanto nas vias aéreas periféricas como também nas áreas mais profundas das vias aéreas, o que gera uma deposição mais homogênea dos medicamentos<sup>25,26,27</sup>.

## CONCLUSÃO

A elevada incidência e prevalência associadas aos altos custos e morbimortalidade da asma na população mundial alerta para necessidade do conhecimento acerca do manejo desta doença. Neste sentido, o papel broncodilatador e imunomodulador de medicações como SABA, anticolinérgicos e CS se destaca no combate a este agravo. Além disso, o uso de terapias adjuvantes como o sulfato de magnésio e heliox despontam como alternativas aos casos refratários. Sendo assim, o conhecimento acerca dessas medicações é de extrema relevância para os profissionais de saúde que se deparam com casos de asma nos diversos níveis de atenção à saúde

## REFERÊNCIAS

1. GANG et al. A systematic review of predictive models for asthma development in children. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, v.15, n.1, p.116, 2015.
2. RIDHI RAMESHCHANDRA PRABHUDAS. Determinantes genéticos na fisiopatologia da asma. Dissertação – Mestrado em Biologia Molecular e Genética – Universidade de Lisboa, v.1, p.1-41, 2013.
3. WEN WANG and HONG-LONG JI. Epithelial sodium and chloride channels and asthma. *Chinese Medical Journal*, v.128, n.16, p.2242-2249, 2015.
4. TIMOTHY R. MYERS and LIZA TOMASIO. Asthma: 2015 and beyond. *Respiratory Care*, v.56, n.9, p.1389-1410, 2011.
5. KAM LUN ELLIS HON, TING FAN LEUNG and ALEXANDER KC LEUNG. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Design, Development and Therapy*, v.8, p.839-850, 2014.
6. MICHAEL et al. Leukotriene receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and metaanalysis. *Annals of Internal Medicine*, v.163, n.10, p.756-767, 2015.
7. TIMOTHY et al. Pharmacotherapy of Critical Asthma Syndrome: Current and Emerging Therapies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v.48, n.1, p.7-30, 2015.
8. HATEM et al. The efficacy of nebulized magnesium sulfate alone and in combination with salbutamol in acute asthma. *Drug Design, Development and Therapy*, v.10, p.1927-1933, 2016.
9. SUZANNAH et al. Use of Intravenous Magnesium Sulfate for the Treatment of an Acute Asthma Exacerbation in Pediatric Patients. *The Journal of*

- pediatric pharmacology and therapeutics, v.19, n.2, p.91-97, 2014.
10. ZHILEI et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*, v.107, n.3, p.321-330, 2013.
  11. SILVIO et al. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v.110, n.4, p.291-296, 2012.
  12. WOO-JUNG SONG and YOON-SEOK CHANG. Magnesium sulfate for acute asthma in adults: a systematic literature review. *Asia Pacific Allergy*, v.2, n.1, p.76-85, 2012.
  13. ANDREA S. MELANI. Management of asthma in the elderly patient. *Clinical Interventions in Aging*, v.8, p.913-922, 2013.
  14. HANNU et al. Diagnosis and Pharmacotherapy of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Finnish Guidelines. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v.116, n.4, p.291-307, 2015.
  15. KURTIS S. ELWARD and SUSAN M. POLLART. Medical Therapy for asthma: Updates from the NAEPP Guidelines. *American Family Physician*, v.82, n.10, p.1242-1251, 2010.
  16. PETER J. BARNES. Biochemical Basis of Asthma Therapy. *The Journal of Biological Chemistry*, v.286, n.38, p.32899-32905, 2011.
  17. ARLENE et al. Factors Associated with High Short Acting  $\beta$  Agonist (SABA) Use In Urban Children with Asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v.114, n.5, p.385-392, 2015.
  18. TIMOTHY E. ALBERTSON, MARK E. SUTTER and ANDREW L. CHAN. The Acute Management of Asthma. *Clinical Reviews In Allergy & Immunology*, v.48, n.1, p.114-125, 2015.
  19. ADRIANA YOCK CORRALES, MANUEL SOTO-MARTINEZ and MIKE STARR. Management of severe asthma in children. *Australian Family Physician*, v.40, n.1-2, p.35-38, 2011.
  20. R. ANDREW MCIVOR. Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v.115, n.4, p.265-271.e5, 2015.
  21. BRIAN J. LIPWORTH. Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v.77, n.1, p.55-62, 2014.
  22. S. QUIRCE, J. DOMÍNGUEZ-ORTEGA and P. BARRANCO. Anticholinergics for Treatment of Asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, v.25, n.2, p.84-93, 2015.
  23. MAREK LOMMATZSCH and J. CHRISTIAN VIRCHOW. Severe Asthma: Definition, Diagnosis and Treatment. *Deutsches Arzteblatt International*, v.111, n.50, p.847-855, 2014.
  24. S.M. AHMED and M. ATHAR. Mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Indian Journal of Anaesthesia*, v.59, n.9, p.589-598, 2015.
  25. SEYED MOHAMMADREZA HASHEMIAN and FARAHNAZ FALLAHIAN. The use of heliox in critical care. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, v.4, n.2, p.138-142, 2014.
  26. SABINE et al. Effects of a helium/oxygen mixture on individuals' lung function and metabolic cost during submaximal exercise for participants with obstructive lung diseases. *International Journal of COPD*, v.10, n.1, p.1987-1997, 2015.
  27. LUCIANA et al. Evaluation of lung function and deposition of aerosolized bronchodilators carried by heliox associated with positive expiratory pressure in stable asthmatics: A randomized clinical trial. *Respiratory Medicine*, v.107, n.8, p.1178-1185, 2013.