

Os antiastmáticos são medicamentos usados para controlar os sintomas da asma e melhorar a função respiratória. Eles podem ser divididos em:

1. BRONCODILATADORES
2. MODULADORES DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA
3. ANTAGONISTAS DE MEDIADORES
4. AGENTES BIOLÓGICOS MODIFICADORES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

1. BRONCODILATADORES

Os broncodilatadores atuam no músculo liso bronquial, causando relaxamento e diminuindo broncoespasmos.

Eles são divididos em 3 classes:

1. Agonistas beta-2 adrenérgicos – MAIS POTENTES
2. Anticolinérgicos
3. Metil-xantinas/ xantinas

BRONCODILATADORES DA CLASSE DOS AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS OU SIMPATICOMIMÉTICOS

Mecanismo de ação: Se ligam a receptores B2 adrenérgicos, estimula adenilato ciclase e aumentam a síntese de AMP cíclico, relaxando a musculatura lisa bronquial. De forma indireta exerce broncodilatação ao inibir mediadores de broncoconstricção em células inflamatórias, como por exemplo mastócitos pulmonares.

Representantes: Podem ser divididos de acordo com o seu tempo de ação:

- SABA- de ação curta
- LABA- de ação longa

Agonistas beta-2 adrenérgicos	
SABA- ação curta	LABA- ação longa
Salbutamol (albuterol)	Salmeterol (2X AO DIA)
Fenoterol	Formoterol (2X AO DIA)
Terbutalina	Indacaterol (1X AO DIA)
CARACTERÍSTICAS	CARACTERÍSTICAS
Usados na exacerbação (ataques agudos de asma) – NAS CRISES	Usados para profilaxia (asma noturna, broncoespasmo em EPOC)
Maior resistência a COMT e MAO	INDACATEROL- ação ULTRA LARGA (+ de 24 horas)
Via oral dura de 3-4hs	Mais POTENTES
Preferencialmente inalatórios por ter menos efeitos sistêmicos	Seu uso sozinho é contra-indicado, deve ser associado a um corticóide inalado para prevenir sintomas a largo prazo.
Se associa a cromoglicato sódico para profilaxia em asma induzida por exercício e exposição ao alérgeno	Muito recomendado na EPOC

Os agonistas b2 adrenérgicos tem pouco efeitos sistêmicos quando usado no inalador.

Associações usadas de LABA + CORTICÓIDES:

FLUTICASONA + SALMETEROL
BUDESONIDA + FORMOTEROL

Por que evitar como monoterapia (sozinhos)?

- Porque apenas aliviam os sintomas (broncodilatação), mas não controlam a inflamação que causa o problema.
- O uso isolado aumenta o risco de exacerbações e morte por asma.
- O tratamento ideal combina:
 - β2-agonista (LABA) :melhora o fluxo de ar.
 - Corticosteroide inalatório (ICS) :trata a inflamação de base

Os agonista B2 adrenérgicos causam:

- Broncodilatação
- Inibição de mediadores inflamatórios
- Prevenção do edema da mucosa
- Aumento depuração mucociliar- Melhora o movimento dos cílios nas vias respiratórias , ajuda a eliminar secreções e partículas. Isso limpa as vias aéreas e reduz risco de infecção

Efeitos adversos: TEMA DE PROVA

- Tremor fino em extremidades
- Taquicardia (esse é um efeito devido a vasodilatação (reflexo), não por efeitos alpha.
- Hipopotasemia
- Aumenta lipólise
- Aumenta liberação de glicose - HIPERGLICEMIA
- Aumenta insulina

Os agonistas beta 2 adrenérgicos são:

INDICADOS	CONTRA-INDICADOS
ASMA	HIPERTENSÃO ARTERIAL
EPOC	ENFERMIDADES CARDIOVASCULARES
BRONQUITE	HIPERSENSIBILIDADE
GRAVIDEZ	

Os agonista B2 adrenérgicos provocam hipopotassemia porque ativam os receptores β_2 nas células. Essa ativação estimula a bomba Na^+/K^+ -ATPase, fazendo com que o potássio (K^+) entre nas células (saia do sangue para dentro das células), resultando na queda do K^+ sérico → hipopotassemia.

Já falamos dos broncodilatadores da classe agonistas B2 adrenérgicos, agora vamos falar de outra classe De broncodilatadores: os ANTICOLINÉRGICOS.

BRONCODILATADORES DA CLASSE DOS ANTICOLINÉRGICOS (antimuscarínicos)

O sistema respiratório é controlado por dois ramos do sistema nervoso autônomo:

- Simpático (β2-adrenérgico):** dilata os brônquios (ajuda a respirar melhor)
- Parassimpático (colinérgico):** contrai os brônquios (dificulta a passagem do ar) e aumenta a secreção de muco

Os anticolinérgicos bloqueiam o efeito parassimpático, ou seja, impedem que a acetilcolina se ligue aos receptores muscarínicos (M3) nos brônquios.

TEMA DE PROVA

Mecanismo de ação: Bloqueiam os receptores muscarínicos (M3), impedindo que a acetilcolina (antagoniza) se ligue a eles, causando: relaxamento dos brônquios e redução de secreções.

Representantes: Podem ser classificados em fármacos de curta e longa duração.

SAMA	LAMA
Curta duração	Longa duração
Bromuro de Ipratrópio	Bromuro de Tiotropio (mais eficaz que o IPRATRÓPIO)
Bloqueia os receptores muscarínicos de forma NÃO SELETIVA	Afinidade aos receptores muscarínicos SUPERIOR ao Ipratrópio
Efeitos secundários são muito infrequentes	O efeito pode durar mais de 24 horas
Alivia os sintomas	Melhor para EPOC
Como efeito adverso, o ipratrópio tem um sabor amargo e deixa o muco mais viscoso	Utiliza também em asma grave que não se controle com cortisol e LABA dose máxima.

Reações adversas e secundárias: Xerostomia, xeroftalmia, taquicardia, midriase, hipertermia, retenção Urinária, sedação.

Contraindicações: Hipertrofia prostática, hipertensão arterial, glaucoma, gravidez

Na EPOC, os anticolinérgicos podem ter ação igual ou mais potentes que os B-agonistas, pois a broncodilatação colinérgica pode ser o único elemento reversível.

São também uma opção quando não há possibilidade de dar teofilina.

Se utiliza como broncodilatadores em asma (podem ser associados a LABA) porém são menos efetivos como broncodilatadores que os agonistas B-2 adrenérgicos.

Os anticolinérgicos (como o brometo de ipratrópico ou tiotrópico) bloqueiam a ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos (M3) do músculo das vias aéreas.

A acetilcolina normalmente causa contração (broncoconstricção) — então, ao bloqueá-la, o medicamento causa broncodilatação.

Atenção:

Eles não agem sobre outras substâncias que também contraem os brônquios, como:

Histamina, liberada em reações alérgicas;

Leucotrienos (LT), liberados em processos inflamatórios (como na asma).

Ou seja:

Bloqueiam apenas o reflexo colinérgico, não a inflamação em si.

Efeito na DPOC:

Na DPOC, há aprisionamento de ar nos pulmões devido à obstrução. Os anticolinérgicos relaxam os brônquios, facilitando a saída do ar e, assim:

Diminuem o aprisionamento aéreo;

Melhoram a respiração e a tolerância ao esforço físico.

- Existem efeitos broncodilatadores aditivos entre os anticolinérgicos e os agonistas β_2 em pacientes com DPOC.
- Combinações como SABA/SAMA (ex: albuterol + ipratrópico) ou inaladores combinados LABA/LAMA produzem melhores resultados na função pulmonar quando comparados ao uso isolado de LABA ou LAMA.
- Na DPOC: a dupla LABA/LAMA tende a ser o tratamento broncodilatador preferido.
- Na asma grave: o LAMA é adicionado à combinação ICS/LABA para obter melhor controle da doença.

A terceira classe de broncodilatadores são as **XANTINAS**

BRONCODILATADORES DA CLASSE DAS XANTINAS

Mecanismo de ação: As xantinas tem mecanismo de ação multifatorial, ou seja, vários alvos diferentes:

- Inibem a enzima fosfodiesterase (PDE)** - com essa inibição ela deixa de degradar AMPc, acumulando-o, o AMPc ativa a proteína quinase A (PKA), provocando BRONCODILATAÇÃO
- Atuam como antagonista da adenosina (principalmente no receptor A1)** - a adenosina se liga a receptores no Músculo brônquico e causa broncoconstrição, as xantinas bloqueiam esses receptores causando BRONCODILATAÇÃO. A adenosina também atua no túbulo proximal estimulando a reabsorção de sódio e água, as Xantinas bloqueia esses receptores, diminuindo a reabsorção de sódio e água, aumentando a DIURESE E NATRIDIURESE.
- Aumenta a liberação de IL-10** - As xantinas aumentam a liberação de IL-10, uma citocina anti-inflamatória. Isso contribui para o efeito anti-inflamatório adicional da teofilina na asma e na DPOC, reduzindo a inflamação crônica brônquica, além de promover broncodilatação.
- Favorece apoptose de células inflamatórias na asma/EPOC** - induz apoptose nos linfócitos T, na asma (eosinófilos) e na EPOC (neutrófilos)

Representantes:

TEOFILINA	AMINOFILINA
Por via oral, se absorvem de forma completa	
A teofilina se une a 70% das proteínas de plasma A teofilina tem efeito anti-inflamatório e broncodilatador.	
A aminofilina pode provocar hipersensibilidade por ter uma substância chamada de ETILENIAMINA (responsável pela hipersensibilidade a aminofilina)	
Reações secundárias e adversas	Contraindicações
Irritação gastrintestinal	Cardiopatia
Agitação e insônia – no começo do tratamento quando se instaura de forma brusca	Hipertensão
Hipertensão arterial	Insuficiência hepática
	Gravidez

Efeitos brônquicos:

- Protege contra a asma induzida pelo exercício;
- Inibe a liberação de mediadores broncoconstritores;
- Aumenta a depuração (limpeza) mucociliar;
- Estimula o centro respiratório;
- Aumenta a contratilidade do diafragma;
- Tem ação diurética, que pode ajudar a reduzir o edema pulmonar.

Efeitos das Xantinas no SNC: São usadas como estimulante.

Fatores que afetam a eliminação da TEOFILINA:

Aumenta a eliminação	Diminuem a eliminação
Fumo	Hepatopatia
Dieta rica em proteínas	Pneumonia
Carne em barbaco	Inibição enzimática (CYP)
Infancia	Insuficiência cardíaca congestiva
Indução enzimática	

Reações adversas : Nauseas e vômitos

Dor de cabeça
Mal-estar gástrico

Diurese- porque bloqueiam os receptores de adenosina, a adenosina normalmente reduz a filtração glomerular e promove absorção de sódio e água. Ao bloquear a adenosina, há maior filtração e menor reabsorção, portanto mais urina.

SULFATO DE MAGNÉSIO

O sulfato de magnésio ($MgSO_4$) é útil como broncodilatador adicional em crianças e adultos com asma aguda grave.

Ação broncodilatadora: reduz as concentrações citosólicas de cálcio (Ca^{2+}) nas células do músculo liso das vias respiratórias.

O magnésio tem ação relaxante sobre o músculo liso (inclusive o dos brônquios). Ele inibe a entrada de cálcio (Ca^{2+}) nas células musculares das vias aéreas. Com menos cálcio dentro da célula, há menor contração e ocorre broncodilatação.

Pacientes com asma grave muitas vezes têm níveis baixos de magnésio no sangue e nas hemácias. Essa deficiência está associada a maior sensibilidade e contração das vias aéreas (hiperreatividade brônquica).

Administrar sulfato de magnésio, geralmente por via intravenosa, ajuda a relaxar os brônquios e melhorar a oxigenação, especialmente quando os broncodilatadores habituais (como β_2 -agonistas) não estão sendo suficientes.

Efeitos adversos:

Rubor facial, náuseas, tontura e queda leve da pressão arterial podem ocorrer, mas geralmente são transitórios e leves.

QUESTÕES

1. Qual é o mecanismo de ação dos β_2 -agonistas adrenérgicos?

- a) Bloqueiam receptores muscarínicos M3
- b) Inibem a fosfodiesterase
- c) Estimulam adenilato ciclase aumentando AMPc
- d) Antagonizam receptores de adenosina
- e) Inibem a síntese de leucotrienos

2. Sobre os SABA (Short-Acting Beta Agonists), assinale a alternativa CORRETA:

- a) São usados para profilaxia da asma noturna
- b) Têm duração de ação superior a 12 horas
- c) São indicados para exacerbações agudas de asma
- d) Devem sempre ser associados a corticoides
- e) O indacaterol é um exemplo de SABA

3. São exemplos de SABA, EXCETO:

- a) Salbutamol
- b) Terbutalina
- c) Fenoterol
- d) Salmeterol
- e) Albuterol

4. Qual das seguintes afirmações sobre os LABA é VERDADEIRA?

- a) Podem ser usados em monoterapia na asma
- b) Têm início de ação mais rápido que os SABA
- c) São indicados para crises agudas de asma
- d) Devem ser associados a corticoides inalatórios na asma
- e) Têm duração de ação de 3-4 horas

5. O indacaterol é classificado como:

- a) SABA de primeira geração
- b) LABA de ação ultra longa (>24h)
- c) Anticolinérgico de longa ação
- d) Xantina de liberação prolongada
- e) Antileucotrieno

6. Qual combinação de LABA + corticoide está CORRETA?

- a) Salbutamol + Fluticasona
- b) Formoterol + Montelukast
- c) Budesonida + Formoterol
- d) Ipratrópico + Beclometasona
- e) Terbutalina + Salmeterol

7. O mecanismo de ação dos anticolinérgicos broncodilatadores é:

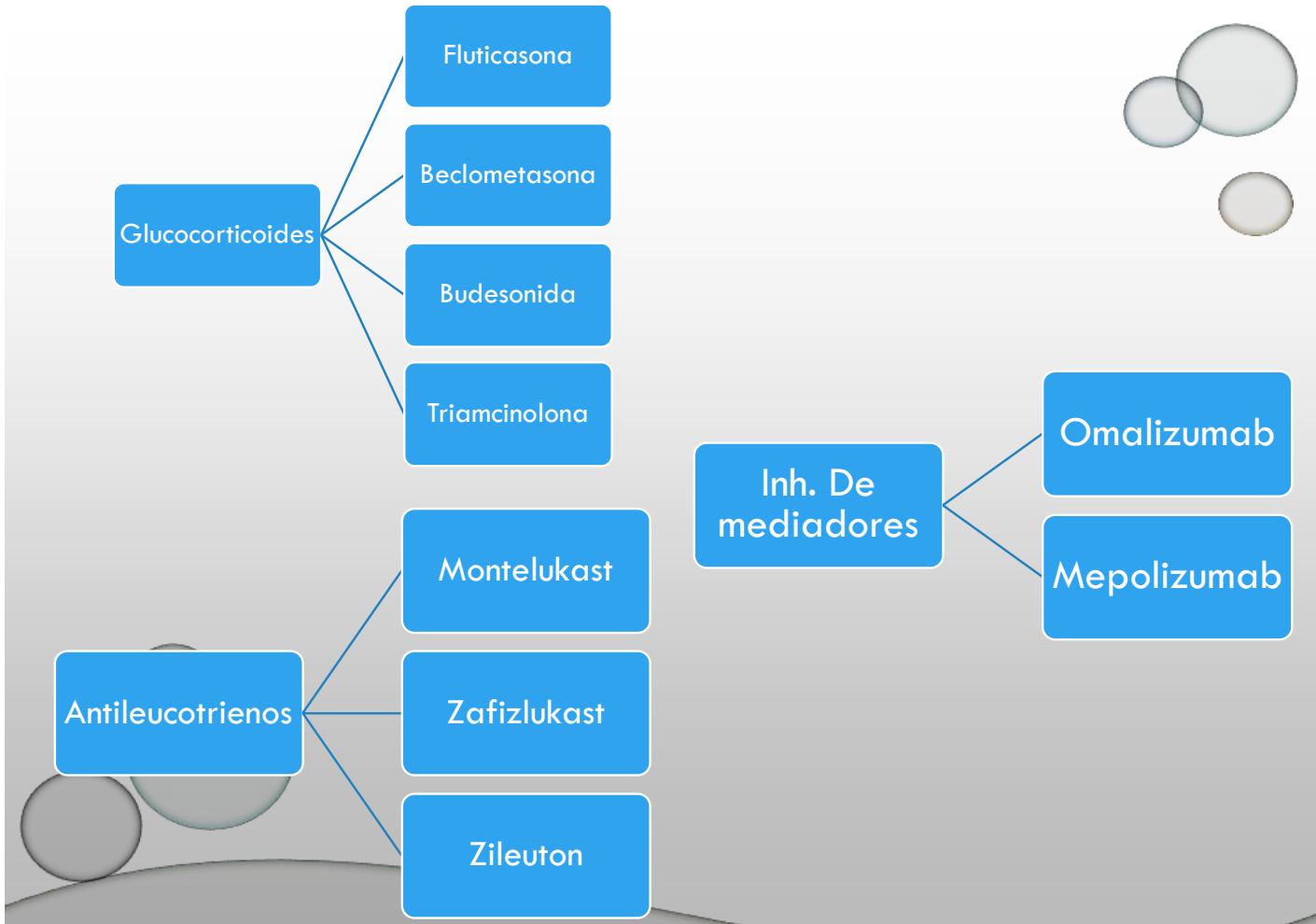
- a) Estimulação de receptores β_2 -adrenérgicos
- b) Bloqueio de receptores muscarínicos M3
- c) Inibição da fosfodiesterase
- d) Antagonismo de leucotrienos
- e) Bloqueio de canais de cálcio

8. Qual é o anticolinérgico de LONGA duração (LAMA)?

- a) Bromuro de ipratrópico
- b) Salbutamol
- c) Bromuro de tiotropio
- d) Teofilina
- e) Cromoglicato dissódico

1	C
2	C
3	D
4	D
5	B
6	C
7	B
8	C

Além dos broncodilatadores, outra classe usada na ASMA são os antiinflamatórios:



Inibidores da fosfodiesterase (PDE)

Inibidores da fosfodiesterase (PDE): relaxam o músculo liso e inibem as células inflamatórias por meio do aumento do AMPc intracelular.

A PDE4 é a principal isoforma da enzima presente nas células inflamatórias — incluindo mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos T, macrófagos e também em células estruturais como nervos sensoriais e células epiteliais.

Isso sugere que os inibidores da PDE4 podem ser úteis como tratamento anti-inflamatório tanto na asma quanto na DPOC.

Um inibidor oral da PDE4, o **roflumilaste**, foi aprovado para pacientes com DPOC grave ($VEF_1 < 50\%$) e exacerbações frequentes.

É administrado por via oral, uma vez ao dia, reduz o número de exacerbações, mas tem pouco efeito sobre os sintomas e a função pulmonar.

Mostra eficácia adicional quando usado junto com broncodilatadores de longa ação e corticosteroides inalatórios (ICS).

ANTILEUCOTRIENOS

O que são os leucotrienos?

São substâncias inflamatórias derivadas do ácido araquidônico (via da 5-lipo-oxigenase). Eles causam broncoconstricção, edema, produção de muco e recrutamento de eosinófilos. Portanto, têm papel importante na asma alérgica e na hiperreatividade brônquica.

Os antileucotrienos são fármacos **reduzem a hiperreatividade brônquica e melhoram as manifestações clínicas da asma.**

Fármaco	Mecanismo de ação	Classe	
Montelucaste	Bloqueia receptor CysLT ₁	Antagonista do receptor	
Zafirlucaste	Bloqueia receptor CysLT ₁	Antagonista do receptor	
Zileutão	Inibe 5-lipo-oxigenase	Inibidor da síntese	Tem baixa toxicidade, mas não é considerado tratamento de primeira escolha.

- ❑ São terapia complementar para pacientes não controlados apenas com corticosteroides inalatórios (ICS).
- ❑ O benefício é pequeno, equivalente a duplicar a dose de ICS, e menos eficaz do que adicionar um LABA.
- ❑ Em pacientes com asma grave que não melhoram com altas doses de ICS + LABA, os anti-leucotrienos não trazem benefício adicional.
- ❑ São eficazes na prevenção da asma induzida por exercício, com eficácia semelhante à dos LABA.
- ❑ Esses fármacos não têm papel na terapia da DPOC.
- ❑ Reações adversas:
 - Hepatotoxicidade leve e rara → monitorar função hepática.
 - Síndrome de Churg-Strauss: vasculite rara com asma + eosinofilia + neuropatia periférica.

AGENTES BIOLÓGICOS MODIFICADORES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

1. O que são agentes biológicos modificadores da resposta imunológica?

São medicamentos produzidos por biotecnologia (geralmente anticorpos monoclonais) que agem diretamente sobre moléculas específicas do sistema imunológico, reduzindo a inflamação ou a resposta alérgica.

Em vez de agir de forma geral como os corticoides, eles bloqueiam apenas um alvo específico, com efeitos mais direcionados e menos efeitos colaterais sistêmicos.

2. O que é o Omalizumabe?

É um anticorpo monoclonal humanizado (feito em laboratório, parecido com os anticorpos humanos).

Ele se liga à imunoglobulina E (IgE), que é a principal responsável pelas reações alérgicas na asma alérgica.

Mecanismo:

A IgE normalmente se liga aos receptores de mastócitos e basófilos.

Quando há contato com o alérgeno → esses mastócitos liberam histamina, leucotrienos, prostaglandinas, etc., causando broncoconstricção e inflamação.

O omalizumabe se liga à IgE livre no sangue, impedindo que ela se conecte aos mastócitos → menos liberação de mediadores inflamatórios → menos crises de asma.

3. Indicação:

Asma alérgica

ANTIINFLAMATÓRIOS ESTEROIDIAIS

Mecanismo de ação: bloqueiam a enzima fosfolipase A2 impedindo que a COX 1 e COX2 sejam ativadas, assim as prostaglandinas não serão produzidas, bloqueiam também as citocinas (IL1, TNF, ICAM, VCAM, PAF), por isso também logram o efeito antiimunossupressor.

TEMA DE PROVA

Podem ser classificadas em:

1. Glucocorticoide: atividade anti-inflamatória e imunosupressora
2. Mineralcorticóide: retém sódio e água

Os efeitos dos glicocorticoides ocorrem devido à sua interação com dois tipos de receptores:

1. RECEPTORES GLICOCORTICOIDES (GR)
2. RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES (MR)

Os glicocorticoides possuem maior afinidade pelo MR do que pelo GR. No entanto, o GR está amplamente expresso na maioria das células do organismo, incluindo o cérebro, enquanto o MR tem uma expressão mais restrita.

O MR é expresso em células epiteliais do rim, cólon e glândulas salivares, bem como em algumas células não epiteliais do cérebro e no coração.

De acordo com a duração da ação, podemos dividir em:

Tipo	Duração da Ação	Potência	Fármacos	Início de Ação
Glicocorticoides				
Ação Curta	8-12 horas	Baixa Potência	Hidrocortisona, Cortisona	Rápido
Ação Intermediária	12-36 horas	Potência Intermediária	Prednisona, Prednisolona, Metilprednisolona, Triancinolona, Deflazacort	Médio
Ação Prolongada	> 36 horas	Alta Potência	Dexametasona, Betametasona, Parametasona	Rápido
Mineralocorticoides				
Ação Intermediária	12-36 horas	—	Fludrocortisona, Desoxicorticosterona Acetato	—

Indicações terapêuticas dos Glicocorticoides:

1. Reemplazo hormonal
2. Anti-inflamatório
3. Imunosupressor

TEMA DE PROVA

Observações importantes:

- A transcortina é uma globulina que apresenta grande afinidade pelo cortisol, a aldosterona e a progesterona. Mas tem menor capacidade fixadora que a albumina.
- O uso de corticosteroides (exógenos) reduz a imunidade, aumentando o risco de infecções fúngicas, virais e bacterianas.
- **A 11β-hidroxiesteróide desidrogenase (11β-HSD)** é a enzima responsável por regular a atividade dos glicocorticoides através da conversão entre **cortisol** e **cortisona**. **A 11β-hidroxiesteróide desidrogenase CONVERTE CORTISOL EM CORTISONA .**

TEMA DE PROVA

O uso dos glicocorticoides deve ser feito de forma responsável pois pode trazer muitos efeitos adversos, é Primordial **nunca interromper um uso prolongado abruptamente – reduzir gradualmente (2,5mg de prednisona a cada 2-3 semanas).**

Os corticoides suprimem o eixo **hipotálamo–hipófise–adrenal**.

TEMA DE PROVA

→ Em tratamentos **curtos (não mais de 7-10 dias)**, a supressão é reversível.

→ Em **usos prolongados**, ocorre **atrofia da suprarrenal**, e se o medicamento for interrompido de repente, o corpo **não consegue produzir cortisol suficiente**, levando à **insuficiência adrenal aguda**.

A insuficiência adrenal é a redução ou incapacidade das glândulas suprarrenais de produzir hormônios, principalmente cortisol (e às vezes aldosterona).

Tanto a ausência quanto o excesso de cortisol podem causar alterações importantes no corpo.

A ausência de cortisol provoca:

TEMA DE PROVA

Depleção do glicogênio hepático e muscular

- Diminuição da glicemia
- Redução da quantidade de nitrogênio não proteico na urina
- Aumento da eliminação de sódio na urina
- Diminuição do volume plasmático
- Redução da contratilidade cardíaca e do débito cardíaco
- Queda da pressão arterial
- Diminuição da concentração de sódio no plasma e aumento da de potássio
- Perda da capacidade de concentrar ou diluir a urina
- * **Síndrome de Adisson**, que causa
 - * Hiponatremia
 - * Hiperpotassemia/hipercalemia
 - * Hipotensão
 - * Hipoglucemias

Se os glicocorticoides forem ingeridos de forma excessiva teremos efeitos como:

O excesso de cortisol provoca:

- Expansão de volume plasmático: porque é aumentado a atividade mineralcorticóide, absorve mais sódio, mais água, perde potássio, magnésio cálcio.
- Aumento da pressão arterial: porque aumenta o volume plasmático
- Aumento da glicemia: porque aumenta a gluconeogênese
- Incremento de glicogênio no fígado: porque há uma maior resistência da insulina
- Redução da massa conjutiva e muscular: catabolismo proteico para obter substrato para produzir glicose
- Osteoporose: aumenta Hormônio paratireoide (PTH), aumenta osteoclasto, diminui osteoblastos e osteócitos (pode ocorrer apoptose dessas células) TEMA DE PROVA
- **Síndrome de Cushing-** A Síndrome de Cushing ocorre devido ao excesso crônico.
- Os corticóides redistribuem a gordura corporal. Reduzem a gordura na metade inferior do corpo e deposita na parte superior (entre tórax e abdômen) TEMA DE PROVA
- Aumenta a lipólise, maior liberação de ácidos graxos livres, aumento do triglicerídeos, que pode ser um fator de risco importante para pancreatites.

EFEITOS ADVERSOS:

1. Aumento de peso: aumenta lipólise, aumenta fome (paciente come mais).
2. Ulceras peptídicas: Eles fazem isso porque bloqueiam a fosfolipase A2 consequentemente bloqueiam COX 1 e COX2, perdendo a gastroproteção.
3. Aparecimento de estrias: diminuição de colágeno

Medidas para reduzir efeitos adversos

- Nunca interromper abruptamente
- Usar a menor dose possível.
- Preferir corticoides de ação curta.
- Doses únicas pela manhã para reduzir supressão adrenal.
- Terapia alternante (uso a cada 48h) para reduzir efeitos adversos em tratamentos prolongados.

Contraindicações ao Uso de Corticoides

- Úlcera péptica
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Hipertensão arterial
- Diabetes mellitus
- Osteoporose
- Glaucoma
- Infecções ativas (tuberculose, herpes oftálmico)
- Psicoses

QUESTÕES

1. Qual é o mecanismo de ação principal dos glicocorticoides?

- a) Estimulam a fosfolipase A2
- b) Bloqueiam a fosfolipase A2, impedindo a ativação da COX-1 e COX-2
- c) Ativam diretamente a COX-2
- d) Estimulam a produção de prostaglandinas
- e) Bloqueiam apenas receptores de leucotrienos

2. A enzima **11 β -hidroxiesteroida desidrogenase (11 β -HSD)** tem como função:

- a) Converter cortisona em cortisol
- b) Converter cortisol em cortisona
- c) Converter adrenalina em noradrenalina
- d) Aumentar a síntese de aldosterona
- e) Inibir a liberação de ACTH

3. Em relação aos **receptores dos glicocorticoides**, é correto afirmar que:

- a) Os glicocorticoides têm maior afinidade pelos receptores GR
- b) Os receptores MR estão presentes apenas no cérebro
- c) O GR está amplamente distribuído em diversos tecidos
- d) O MR é mais expresso no músculo esquelético
- e) O GR é restrito ao córtex adrenal

4. A interrupção abrupta de tratamento prolongado com glicocorticoides pode causar:

- a) Hipertireoidismo
- b) Síndrome de Cushing
- c) Insuficiência adrenal aguda
- d) Hiperglicemia severa
- e) Aumento da pressão arterial

5. A ausência de cortisol pode provocar:

- a) Hiperglicemia e hipernatremia
- b) Hipoglicemia e hiponatremia
- c) Hiperglicemia e hipocalêmia
- d) Hipotensão e hipernatremia
- e) Aumento da contratilidade cardíaca

6. O excesso de cortisol está associado a:

- a) Diminuição da glicemia e pressão arterial
- b) Redução da lipólise e perda de gordura corporal
- c) Expansão do volume plasmático e hipertensão
- d) Hiponatremia e hipercalemia
- e) Diminuição da resistência à insulina

7. A síndrome de Cushing está relacionada a:

- a) Falta de cortisol
- b) Excesso crônico de cortisol
- c) Déficit de aldosterona
- d) Supressão da medula adrenal
- e) Falta de ACTH

8. Um dos **efeitos adversos mais comuns** dos glicocorticoides é:

- a) Hipotensão
- b) Perda de peso
- c) Aumento de apetite e ganho ponderal
- d) Aumento de colágeno e rigidez cutânea
- e) Hipercalcemia

9. A medida terapêutica para minimizar os efeitos adversos dos glicocorticoides é:

- a) Interromper o uso assim que houver melhora clínica
- b) Administrar doses elevadas à noite
- c) Usar a menor dose eficaz e de preferência pela manhã
- d) Associar sempre com anti-histamínicos
- e) Administrar de forma contínua sem pausas

10. Qual das condições abaixo é uma **contraindicação** ao uso de corticoides?

- a) Hipotireoidismo
- b) Osteoporose
- c) Asma
- d) Reações alérgicas graves
- e) Insuficiência adrenal

11. Cite três efeitos adversos clássicos dos glicocorticoides e explique o mecanismo de um deles.

12. Por que os corticoides causam osteoporose?

- a) Diminuem a absorção intestinal de cálcio
- b) Aumentam PTH, aumentam osteoclastos e diminuem osteoblastos
- c) Bloqueiam a vitamina D
- d) Inibem diretamente o PTH
- e) Estimulam a calcitonina

13. Cite e explique 5 efeitos causados pela **AUSÊNCIA** de cortisol (insuficiência adrenal/Síndrome de Addison).

14. Por que os glicocorticoides causam úlceras pépticas?

- a) Aumentam a produção de ácido clorídrico
- b) Bloqueiam fosfolipase A2, consequentemente COX-1 e COX-2, perdendo a gastroproteção
- c) Estimulam a secreção de gastrina
- d) Inibem a produção de muco gástrico diretamente
- e) Aumentam a motilidade gástrica

Nº	Alternativa Correta
1	C
2	B
3	C
4	C
5	B
6	C
7	B
8	C
9	C
10	B
12	B
14	B

FARMACOLOGIA GASTROINTESTINAL ANTIULCEROSOS

São fármacos que reduzem a secreção de ácido, estão classificados em:

1. Inibidores da bomba de protones
2. Antihistamínicos H2
3. Citoprotetores
4. Antiácidos
5. Fármacos para erradicar o Helicobacter Pylori

INIBIDORES DA BOMBA DE PROTONS

São pró-fármacos e se ativam em meio ácido.

Representantes: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol

O que fazem?

1. Suprimem a secreção de ácido gástrico (sendo os mais potentes – diminuem de 80% a 95% a produção diária)
2. Inibem a bomba de prótons (H+K+ATPase)

Mecanismo de ação:

São pró-fármacos, ativados em meio ácido, ligam-se de forma permanente a enzima que libera ácido (H+K+ATPase) e bloqueiam sua ação por até 48 horas, reduzindo fortemente a acidez gástrica.
Como isso ocorre?

1. São pró-fármacos
 - Administrado de forma inativa
 - Se ativa em ambiente ácido
2. Absorção e chegada ao estômago
 - Passam pelo estômago com revestimento
 - Revestimento em degradado no intestino (meio BÁSICO –PH acalino)
 - Após a reabsorção no intestino, entram na corrente sanguínea
 - Levados até as células parietais (produz ácidos)

Para evitar que o ácido gástrico degrade os IBPs, eles são administrados em **formulações especiais** que protegem o fármaco até chegar ao intestino, onde é absorvido. **Tipos de formulações:**

1. Grânulos com revestimento entérico dentro de cápsulas de gelatina
2. Comprimidos de liberação retardada
3. Omeprazol em pó com bicarbonato de sódio — disponível em cápsulas e suspensão oral.

3. Acúmulo nos canalículos secretores
 - Se concentram nos canalículos onde o meio é ácido
4. Ativação dos fármacos
 - No ambiente ácido, o pró-fármaco se converte em Sulfonamida Tetracíclica ativa

5. Ligação à bomba de prótons (H⁺K⁺ATPase)

- Se liga de forma covalente (PERMANENTE) a enzima
- Inativa irreversivelmente a bomba responsável por secretar ácido gástrico

6. Efeito

- A célula precisa sintetizar novas bombas para retomar a secreção de ácido, que demora de 24 a 48 horas.
- IBP bloqueiam o passo final da produção de ácido gástrico.

➤ **Os IBP devem ser administrados antes da primeira comida do dia (jejum)**

Porque a quantidade de (H⁺K⁺ATPase) aumenta depois do jejum.

- Como são metabolizados?
 - Enzima CYP2C19 – omeprazol
 - Enzima CYP3A4

- Indicações
 - Úlcera
 - ERGE
 - Síndrome de Zollinger-Ellison
 - H. Pilory
 - Profilaxia por Estres

Como é necessário um pH ácido no canalículo das células parietais para que o fármaco seja ativado — e os alimentos estimulam a produção de ácido —, esses medicamentos devem ser administrados aproximadamente 30 minutos antes das refeições.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

CLOPIDOGREL + OMEPRAZOL

CLOPIDOGREL: Depende da enzima CYP 2C19 para se ativar

OMEPRAZOL: metabolizado e inibe a enzima CYP2C19

Quando o paciente usa **Omeprazol + Clopidogrel**, o omeprazol inibe a enzima **CYP2C19**, impedindo que o **Clopidogrel** seja convertido em sua forma ativa.

O efeito antiplaquetário do Clopidogrel diminui, aumentando o risco de eventos trombóticos graves (como infarto e trombose de stent).

Para evitar a interação: usar pantoprazol

Efeitos adversos: náuseas, constipação, astenia, fadiga, mialgia, hipocalcemia, hipomagnesemia, risco aumentado de fraturas, maior risco de infecção por *Salmonella*, *Clostridium difficile*

Erradicação do *Helicobacter pylori*:

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa que coloniza o muco gástrico e se encontra na superfície do epitélio do estômago.

A infecção por essa bactéria causa gastrite inflamatória e é um fator contribuinte para o desenvolvimento de:

- Doença ulcerosa péptica (úlceras gástricas e duodenais),
- Linfoma gástrico,
- Adenocarcinoma gástrico.

Entre 80% e 90% dos pacientes com úlceras duodenais e gástricas têm infecção por *Helicobacter pylori*.

Atualmente, utiliza-se terapia dupla ou tripla com antimicrobianos combinados a fármacos antissecradores, como:

- Antagonistas H₂ (ex.: ranitidina)
- Inibidores da bomba de prótons (IBPs) (ex.: omeprazol, pantoprazol).

ANTIHISTAMÍNICOS H₂

- Menos potentes que os IBP
- Reduzem em 70% de secreção de Ác. Gástrico em 24h
- Antagonizam receptores H₂ da histamina

- REPRESENTANTES: Ranitidina

Fomotidina e Nizatidina: menos seguros
Cimetidina

- MECANISMO DE AÇÃO: A histamina se liga a receptores H₂ das células parietais, estimulando a liberação de ácido gástrico. Os anti-histamínicos H₂, ocupam receptores, fazendo uma inibição competitiva. Diminuem a produção de ácido.

- Atravessam a placenta e se excretam no leite materno

- Farmacocinética

Atingem concentrações plasmáticas máximas em 1 a 2 horas.

Após administração intravenosa, o efeito dura:

Cimetidina: 4–5 h

Ranitidina: 6–8 h

Famotidina: 10–12 h

- Usos Terapêuticos

Promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais.

Tratar refluxo gastroesofágico (DRGE) não complicado.

Prevenir úlceras de estresse (em pacientes hospitalizados).

Em todos os casos de úlcera, deve-se erradicar o *Helicobacter pylori*.

□ Efeitos Adversos (geralmente leves)

Comuns: diarreia, dor de cabeça.

Menos comuns: confusão, delírio, alucinações, fala dificultada, sonolência, fadiga, dor muscular, constipação.

Observação: atravessam a **placenta** e são excretados no **leite materno** → embora não haja risco teratogênico importante, deve-se ter cautela.

□ Interações Medicamentosas

Todos os agentes que reduzem o ácido gástrico podem **alterar a absorção e biodisponibilidade** dos antagonistas H₂.

As interações ocorrem **principalmente com a cimetidina**, que **inibe as enzimas hepáticas CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6**, aumentando o nível de diversos fármacos.

Ranitidina: interfere cerca de **10% menos** que a cimetidina.

Famotidina e Nizatidina: são as **mais seguras** nesse aspecto.

PROTETORES GÁSTRICOS

1. PROSTAGLANDINAS
2. SUCRALFATO
3. BISMUTO
4. ANTIÁCIDOS

1. ANÁLAGOS DE PROSTAGLANDINAS:

Representantes: MISOPROSTOL (análogo sintético de PGE1)

Indicação principal

O misoprostol é utilizado em pacientes que precisam usar AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) em altas doses ou por tempo prolongado, e que têm alto risco de desenvolver úlcera péptica complicada, como nos casos de artrite.

Mecanismo de ação

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E₁ (PGE₁).

Atua de forma semelhante às prostaglandinas E₂ e I₂ (prostaciclina), que são naturalmente produzidas pelas células da mucosa gástrica.

Liga-se aos receptores EP₃ das células parietais, ativando a via Gi, o que reduz o AMPc intracelular e, consequentemente, diminui a secreção de ácido gástrico.

Seu principal metabólito ativo é o ácido de misoprostol.

Início de ação: ~30 minutos

Pico do efeito: 60–90 minutos

Duração: ~3 horas

Efeitos citoprotetores adicionais

Além de reduzir o ácido, o misoprostol:

- Estimula a secreção de muco e bicarbonato, que protegem a mucosa gástrica;
- Aumenta o fluxo sanguíneo da mucosa, auxiliando na regeneração e cicatrização;
- Assim, previne lesões gástricas induzidas por AINEs.

Contudo, o efeito clínico mais importante é mesmo a supressão da secreção ácida.

Uso terapêutico

- Dose oral: 100–200 µg (VO)
- Inibe a secreção ácida basal em até 85–95%.
- Raramente usado devido aos efeitos adversos gastrointestinais.

Efeitos adversos

Efeito	Frequência / Características
Diarreia (com ou sem dor abdominal e cólicas)	Até 30% dos pacientes; geralmente começa nas duas primeiras semanas e desaparece espontaneamente em cerca de uma semana
Casos graves	Podem exigir suspensão do tratamento

Contraindicações importantes

Situação	Motivo
Gravidez	O misoprostol aumenta a contratilidade uterina → risco de abortamento ou parto prematuro
Mulheres em idade fértil (sem risco elevado de úlcera)	Contraindicado, a menos que o benefício supere o risco (uso profilático só em casos de alto risco de complicações por AINEs)

2. CITOPROTETORES

SULCRALFATO- Agente citoprotetor gástrico

□ Composição e ativação

É um **complexo de octassulfato de sacarose + hidróxido de alumínio**.

Em ambiente ácido (pH < 4), o sucralfato forma um **polímero viscoso e pegajoso** que:

Se adere à mucosa gástrica e às úlceras,

Forma uma **camada protetora** por até **6 horas** após a administração.

□ Mecanismo de ação

Inibe a ação da pepsina, prevenindo a hidrólise das proteínas da mucosa gástrica.

Efeitos citoprotetores adicionais:

Estimula a **produção local de prostaglandinas (PG)** e do **fator de crescimento epidérmico (EGF)**.

Aumenta a **produção de muco e bicarbonato**.

Melhora o **fluxo sanguíneo da mucosa**.

□ Usos terapêuticos

- Úlceras gástricas e duodenais agudas ou recorrentes
- Alívio da dor e prevenção de úlceras de estresse
- Eficaz mesmo em fumantes
- Dose: 1 g, 4 vezes ao dia (1 h antes das refeições e ao deitar)
- Duração do tratamento: 4 a 8 semanas
- Promove cicatrização com eficácia semelhante à dos antagonistas H₂

□ Outros usos:

- **Mucosite oral** (por radioterapia ou aftas)
- **Proctite por radiação** (por enema retal)
- **Úlceras retais solitárias**
- **Gastropatia por refluxo biliar**

□ Administração

- Deve ser tomado **com o estômago vazio, 1 hora antes das refeições**.
- **Evitar tomar junto com outros medicamentos**, pois forma uma camada protetora que **diminui a absorção** de:
 - Fenitoína
 - Digoxina
 - Cimetidina
 - Cetoconazol
 - Fluoroquinolonas
- Tomar **outros fármacos pelo menos 2 horas antes ou depois** do sucralfato.

□ Efeitos adversos (raros e leves)

Efeito	Observação
Constipação	Mais comum
Boca seca	Leve e reversível
Desconforto abdominal	Pouco frequente

SAIS DE BISMUTO – Agentes Citoprotetores e Antibacterianos

□ Mecanismo de ação

- Não neutralizam o ácido gástrico, mas:
 - Aumentam a secreção de muco e bicarbonato, protegendo a mucosa gástrica;
 - Inibem a enzima pepsina, reduzindo a digestão da mucosa;
 - Aderem às úlceras, formando uma camada protetora;
 - Possuem ação antibacteriana direta contra o *Helicobacter pylori*.

□ Tipos e exemplos

Tipo	Nome comercial / composto	Principais ações
Subsalicilato de bismuto coloidal	Pepto-Bismol	Bactericida contra H. pylori, estimula muco, alivia dor gástrica
Subcitrato de bismuto coloidal	Denol	Bactericida, forma capa protetora, menor recorrência de úlceras

□ Farmacocinética

- Apenas 1% da dose é absorvida; o restante é eliminado nas fezes em forma insolúvel.
- Reage com o sulfeto de hidrogênio bacteriano, formando sulfeto de bismuto, o que pode causar escurecimento da boca e das fezes (efeito inofensivo).

□ Usos terapêuticos

- Tratamento de úlcera péptica associada ao *H. pylori* (geralmente em terapia quádrupla).
- Prevenção e cicatrização de úlceras gástricas e duodenais.

□ Doses

- **Subsalicilato de bismuto:** 2 comprimidos, 4 vezes ao dia.
- **Subcitrato de bismuto:** 2 comprimidos, 4 vezes ao dia.

□ Efeitos adversos

Efeito	Causa / Observação
Náuseas e vômitos	Irritação gástrica leve
Fezes e mucosa bucal escuras	Formação de sulfeto de bismuto
Encefalopatia (em altas doses ou uso prolongado)	Acúmulo de bismuto
Neurotoxicidade e insuficiência renal (superdose)	Relacionadas à eliminação renal deficiente

□ Contraindicações

- Insuficiência renal
- Gravidez e lactação
- Alergia aos salicilatos (ex.: aspirina)





T. Erradicador

H. PYLORI

- Esquemas

1 *IBP* + *Clarithromicina* + *Amoxicilina*

2 *IBP* + *Tetraciclina* + *Metronidazol* ATC *Bismuto*

3 *IBP* + *Clarithromicina* + *Amoxicilina*