

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 broncoespamos. Eles são divididos em 3 classes:

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

BRONCODILATADORES DA CLASSE DOS AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS

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 broncoconstrição 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
Fenoterol	Formoterol
Terbutalina	Indacaterol
CARACTERÍSTICAS	CARACTERÍSTICAS
Usados na exacerbação (ataques agudos de asma)	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 longo prazo.
Se associa a cromoglicato sódico para profilaxia em asma induzida por exercício e exposição ao alérgeno	Muito recomendado na EPOC

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:
 - β 2-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:

- ☐ Tremor fino em extremidades
- ☐ Taquicardia
- ☐ Hipopotasemia
- ☐ Aumenta lipólise
- ☐ Aumenta liberação de glicose
- ☐ Aumenta insulina

Os agonistas beta 2 adrenérgicos são:

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

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 (β_2 -adrenérgico):** dilata os brônquios (ajuda a respirar melhor)
- **Parassimpático (colinérgico):** contrai os brônquios (dificulta a passagem do ar)

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

Mecanismo de ação: Bloqueiam os receptores muscarínicos (M3), impedindo que a acetilcolina 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 Tiotrópio
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

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

Contraindicações: Hipertrofia prostática, hipertensão arterial, glaucoma, gravidez

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:

1. **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
2. **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.

3. 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.

4. Favorece apoptose de células inflamatórias na asma/EPOC

Representantes:

TEOFILINA	AMINOFILINA
Por via oral, se absorvem de forma completa	
A teofilina se une a 70% das proteínas de plasma	

Reações secundárias e adversas	Contraindicações
Irritação gastrointestinal	Cardiopatias
Agitação e insônia – no começo do tratamento quando se instaura de forma brusca	Hipertensão
Hipertensão arterial	Insuficiência hepática
	Gravidez

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) Ipratrópio + 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 ipratrópio
- 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

ANTIINFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS

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 imunossupressora
2. Mineralcorticoide: 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	TEMA DE PROVA	Início de Ação
			Fármacos	
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 Glicocorticóides:

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

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 **11 β -hidroxiesteroide desidrogenase (11 β -HSD)** é a enzima responsável por regular a atividade dos glicocorticoides através da conversão entre **cortisol** e **cortisona**. A **11 β -hidroxiesteroide desidrogenase CONVERTE CORTISOL EM CORTISONA**.

TEMA DE PROVA

O uso dos glicocorticóides 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
 - * Hiperpotasemia/hipercalcemia
 - * Hipotensão
 - * Hipoglicemia

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 conjuntiva 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. Úlceras peptídicas: Eles fazem isso porque bloqueiam a fosfolipasa 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 -hidroxiesteroide 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 hipocalemia
 - 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) Hipercalemia

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