RAFAELA PEREIRA DE LIMA

RAQUEL SILVA MOREIRA

WINICIUS TRINDADE PEIXOTO

CORTICOIDES NA ASMA

SÃO PAULO
2023

RAFAELA PEREIRA DE LIMA

RAQUEL SILVA MOREIRA

WINICIUS TRINDADE PEIXOTO

CORTICOIDES NA ASMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade São Judas Tadeu como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação da professora Maria Aparecida dos Santos.

SÃO PAULO
2023

RESUMO

A asma é um tipo de doença muito complexa e multifatorial, envolvendo não só fatores inflamatórios, mas também fatores imunológicos, genéticos, ambientais e de estilo de vida. Quando um indivíduo asmático é exposto a um gatilho, como um alérgeno ou irritante, às vias respiratórias se inflamam e se estreitam, ocasionando complicações em todo o processo respiratório. Isso pode causar sintomas como tosse, chiado no peito, falta de ar e aperto no peito. A inflamação crônica das vias aéreas pode levar também a um aumento da produção de muco, o que pode agravar a obstrução das mesmas. Além disso,a exposição repetida a gatilhos pode piorar a inflamação e o estreitamento das vias respiratórias ao longo do tempo. Este trabalho de revisão tem como objetivo abordar os tipos de corticóides no tratamento da doença asma, que envolvem medicamentos para controlar a inflamação e o estreitamento dasvias aéreas, bem como estratégias para poder identificar, e então evitar os gatilhos. Os corticoides são medicamentos comumente usados para tratar a asma, eles agem reduzindo a inflamação nos pulmões, que é responsável por desencadear ou piorar seus sintomas dessa doença. Podemos administrar esses medicamentos por via inalatória, oral ou injetável, dependendo do grau de gravidade da asma. Os corticoides inalatórios são geralmente a primeira opção de tratamento na asma leve a moderada. Eles ajudam a reduzir ainflamação nos pulmões e prevenir o estreitamento das vias aéreas, o quepode causar dificuldade respiratória. Os corticoides orais e injetáveis são geralmente reservados para casos mais graves de asma, quando os outros tratamentos acabam não sendo eficazes o suficiente. É importante lembrar que os corticoides, como qualquer outro medicamento, podem causar efeitos colaterais. No entanto, os benefícios do tratamento com corticóides geralmente superam os riscos, especialmente em casos de asma grave. É importante seguir cautelosamente as orientações médicas e manter um acompanhamento regular para ajustar a dosagem e minimizar os efeitos colaterais e possíveis complicações.

Palavras chave: Corticoides, Inflamação, Asma, Vias aéreas.

1. INTRODUÇÃO

A asma afeta os pulmões e as vias aéreas. Ocasionada por inflamação e estreitamento dos tubos bronquiais, o que torna difícil a respiração normal. A asma pode causar sintomas como tosse, falta de ar, chiado, aperto no peito e esses sintomas geralmente ocorrem em episódios que são manifestados por diversos fatores, como alérgenos, poluição, exercício físico, estresse emocional, dentre outros. Embora não haja cura para a asma, ela pode ser gerenciada com o uso de medicamentos e mudanças no estilo de vida. Pacientes com asma devem ser acompanhadas periodicamente pelo seu médico, para que possam desenvolver um plano de tratamento personalizado para minimizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida (SILVA, PAULA, 2014).

Para seu tratamento, uma das opções terapêuticas são os medicamentos da classe dos corticóides. Estes são também conhecidos como corticosteróides, um tipo de hormônio esteroide produzido pela glândula adrenal. Eles desempenham diversas funções no organismo, incluindo a regulação do sistema imunológico, inflamação, metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, além de ajudar na resposta ao estresse (BERTHELOT, et.al., 2013).

Este trabalho de revisão tem como objetivo abordar o uso de corticoides na asma, na medicina, estes hormônios são frequentemente usados para tratar condições inflamatórias, como artrite, asma, doenças autoimunes e alergias, bem como para suprimir as reações imunológicas durante transplantes de órgãos. No entanto, o uso prolongado e/ou em doses elevadas de corticóides pode-se ter efeitos colaterais potencialmente graves, incluindo supressão do sistema imunológico, ganho de peso, osteoporose, diabetes e aumento do risco de infecções. Na tentativa de se amenizar os impactos dos efeitos deletérios desses medicamentos, são realizados intervalos estratégicos e espaçados de uso, terapias locais, uso de suplementação, vitamina D3, aplicação de esteróides e hormônios do crescimento em humanos (HOCHBERG, et.al., 2003).

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura realizada a partir artigos científicos e monografias, além de pesquisa documental em TCC, vídeos e teses, livros especializados na área de farmacologia, monografias e publicações disponíveis nas bases de dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico e o portal “Minha biblioteca” disponível pela faculdade.

O material utilizado foi selecionado com base na relevância de acordo com o tema e na data de publicação (entre os anos de 2000 e 2023), pelos seguintes descritores: Corticoides, Inflamação, Asma.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Estruturas do sistema respiratório

As estruturas que compõem o sistema respiratório são as cavidades nasais, faringe, laringe, traquéia, brônquios, bronquíolos alvéolos e pulmões. Além disso, também contém o diafragma que trata-se de um músculo localizado sob os pulmões que se contrai e relaxa diminuindo o volume da caixa torácica e aumentando a pressão nos pulmões, possibilitando a liberação do ar. Possuem a principal função de conduzir o ar inspirado para o local onde são realizadas as trocas gasosas entre o ar e o sangue (OVALLE, et.al., 2008).

O ar penetra no sistema respiratório através das cavidades nasais onde é filtrado e aquecido por uma série de pêlos que revestem as narinas que atuam como uma barreira para impedir a entrada de partículas maiores que possam ser prejudiciais ao organismo. Ao ser inalado diretamente pela boca o ar percorre pela orofaringe. Em seguida, passa através da glote, após laringe e finalmente penetra a árvore traqueobrônquica. Após percorrer pelas estruturas condutoras, o ar chega aos alvéolos, onde entra em contato com o sangue venoso misto nos capilares pulmonares para realizar a troca gasosa (CONCEIÇÃO, 2017).

3.1.1 Superfície alveolar

Os alvéolos (Figura 1) são finas estruturas esféricas com paredes delgadas, o que proporciona uma grande área de superfície para a trocagasosa.

Sua superfície é constituída por uma única e fina camada de células epiteliais escamosas. Garantem a oxigenação e eliminação do dióxido de carbono do organismo. Possuem células tipo I, entre as quais estão entremeadas as células alveolares cubóides e tipo II mais volumosas, queproduzem a camada líquida que reveste os alvéolos (CONCEIÇÃO, 2017).

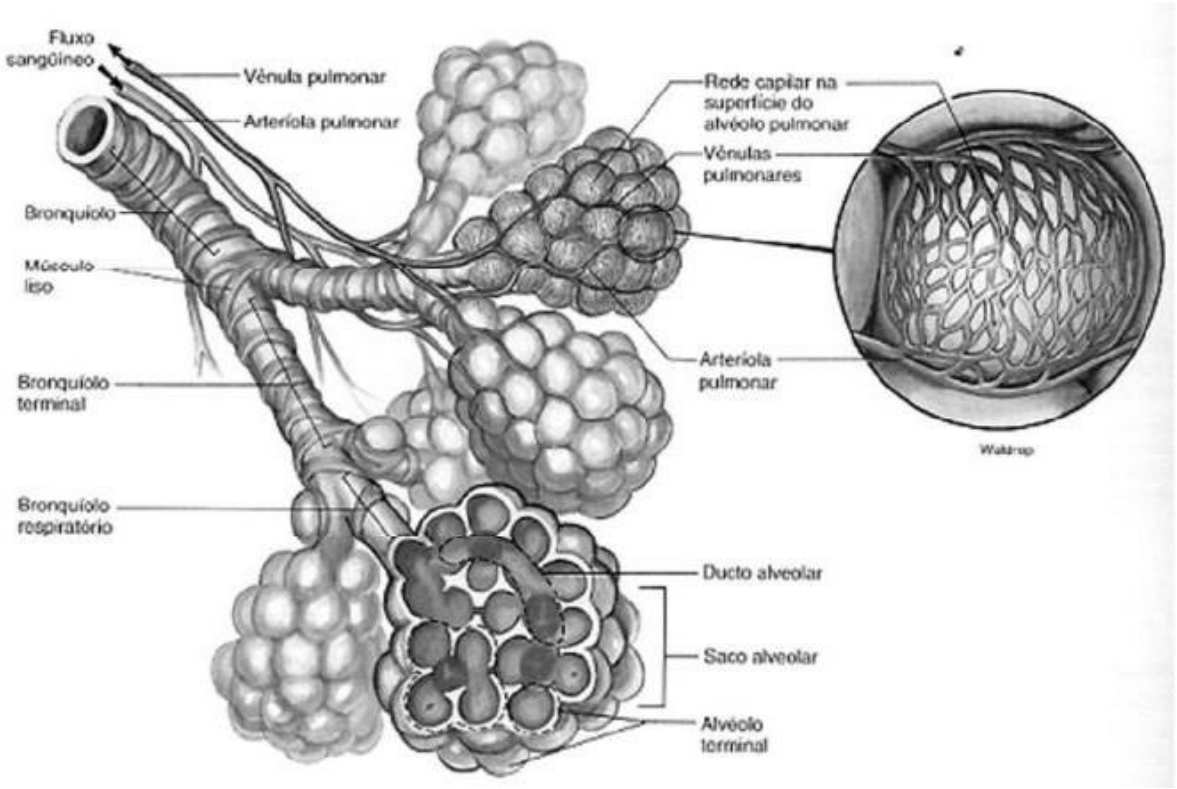

Figura 1. Estrutura Anatômica dos Brônquios e Alvéolos. (Fonte: GRAFF, 2003)

3.2 Asma

Quadro clínico em que ocorre o estreitamento das vias aéreas, geralmente de maneira reversível, em resposta a certos gatilhos como fatores ambientais, infecções respiratórias, esforço físico intenso, como pode também ser herdado por genética. As células que revestem os brônquios possuem uma estrutura microscópica, chamadas de receptores. Esses receptores são capazes de captar a presença de substâncias específicas e estimulando então, a contração ou relaxamento dos músculos subjacentes, alterando o fluxo de ar. Os tipos de receptores mais importantes na asma são: os beta-adrenérgicos e os colinérgicos. Os beta-adrenérgicos são aqueles que respondem a substâncias

químicas, como por exemplo, a epinefrina e fazem os músculos relaxarem, dilatando as vias e aumentando o fluxo de ar. Os receptores colinérgicos são aqueles que respondem a substância química acetilcolina, fazendo com que os músculos se contraiam (Figura 2), diminuindo então o fluxo de ar (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

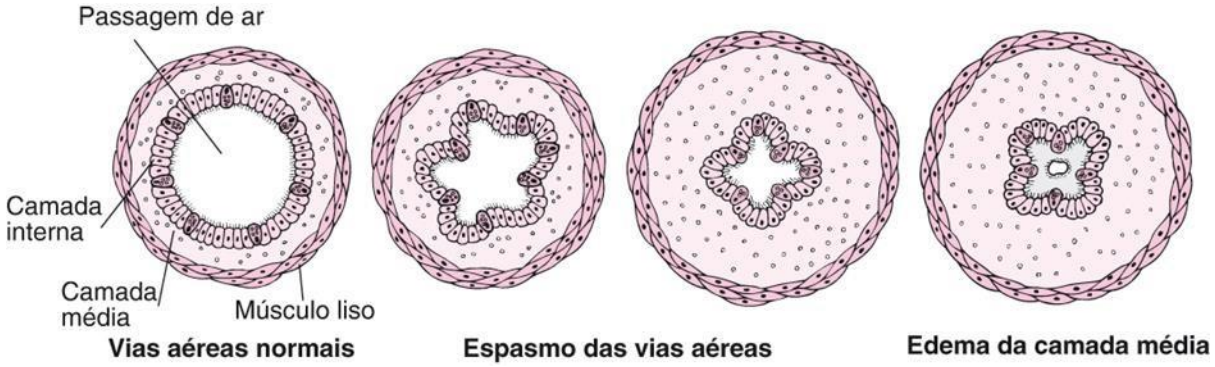

Figura 2. Imagem das vias aéreas contraídas. (Fonte: ORTEGA, IZQUIERDO, 2022)

A asma resulta com mais probabilidade de interações complexas entre muitos genes, condições ambientais e até nutrição. Condições ambientais e circunstâncias em torno da gravidez, nascimento e infância têm sidoassociadas ao desenvolvimento de asma na infância e mais tarde na idade adulta. O risco parece ser maior se a gestação daquele indivíduo ocorreu coma mãe ainda muito jovem ou que não recebeu uma nutrição adequada duranteo período gestacional. O risco também pode se tornar maior em caso de nascimento prematuro, baixo peso ou se não obteve a amamentação devida (CAMPOS, 2007).

Condições ambientais, como a exposição a alérgenos domésticos (como por exemplo ácaros e pelo de animais) e outros alérgenos ambientais, também foram associadas a desenvolvimento de asma em crianças mais velhas e adultos. Dietas pobres em vitaminas C, E e o ácido graxo ômega-3, também foram associadas à asma, assim como à obesidade. Não há evidências de que suplementos alimentares dessas substâncias previnem o desenvolvimento da asma, no entanto foi-se demonstrado a perda de peso pode reduzir o risco e a gravidade da asma. Assim a obesidade é um fator de risco importante, e modificável a asma (HOCHBERG, et.al., 2003).

O estreitamento das vias aéreas geralmente é causado por sensibilidade anormal de receptores colinérgicos, que faz com que os músculos das vias aéreas se contraem quando não deveriam. Certas células das vias respiratórias, particularmente os mastócitos, são responsáveis por desencadear a resposta. Mastócitos espalhados pelos brônquios liberam substâncias como histamina e leucotrienos, que causam contração de músculos lisos, aumento de secreção mucosa e mobilização de certos glóbulosbrancos. Eosinófilos, um tipo de glóbulo branco encontrado nas vias aéreas de pessoas com asma, liberam substâncias adicionais, contribuindo para o estreitamento das vias aéreas (FONSECA, BOTELHO, 2006).

Durante uma crise de asma, a camada de músculo liso apresenta espasmos, estreitando as vias aéreas. A camada intermediária incha devido à inflamação produzindo excesso de muco. Em alguns segmentos das vias aéreas, o muco forma estruturas pegajosas que bloqueiam as vias respiratóriasparcial ou completamente (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

3.2.1 Fisiopatologia da Asma

Definida como uma reação imunomediada, sendo realizada pelos linfócitos T auxiliares CD4 + (Th2), que produzem a interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13. A resposta fisiológica de inflamação acontece a partir de uma exposição a alérgenos à anticorpos IgE causando reações instantâneas, minutos após a exposição, e reações tardias, que acarreta a resposta inflamatória crônica da patologia. As pessoas, que possuem predisposição genética a grande quantidade de produção de anticorpos IgE específicos para alérgenos inaláveis (ácaros, poeira, fungos, insetos, pêlos de animais domésticos e polens em geral), ao realizarem o contato com essas substâncias, possuem uma resposta de hipersensibilidade imediata (em mediação do anticorpo IgE) nas mucosas respiratórias (SOBRINHO, et.al., 2021).

A ligação do alérgeno ao receptor do anticorpo IgE na membrana dos mastócitos existentes nas mucosas dos brônquios acarreta na à ativação e desgranulada das células, que secretam os mediadores inflamatórios pré-formados (presentes nos seus grânulos), como por exemplo a histamina e o fator ativador de plaquetas (PAF), além de mediadores neoformados que são

produzidos a base do ácido aracdônico que é liberado da membrana celular, como prostaglandinas e leucotrienos. Os efeitos fisiológicos imediatos queessas substâncias causam são a vasodilatação e o extravazamento vascular, causando um edema nas paredes dos brônquios, hipersecreção de muco e broncoconstrição, sendoresponsáveis pelas manifestações de sintomas clínicos nascrises de asma (dispneia, tosse com secreção viscosa, sibilos e sensação de aperto no peito) (SOBRINHO, et.al., 2021).

Os mastócitos após serem ativados também produzem as interleucinas (IL)-3 e IL-5, além do fator estimulador de crescimento de granulócitos e monócitos GM-CSF que, junto com os leucotrienos, que atraem outras células de inflamação à parede brônquica, acarretando em um processo inflamatório local. Este fato causa características especiais à inflamação dos brônquios da asma, além de infiltração eosinofílica, lesão intersticial e epitelial das vias de respiração e ativação de linfócitos Th2, responsáveis pela produção de citocinas, como IL-4, IL-5, IL-13, e pela amplificação além de agravamento no processo inflamatório. A citosina IL-4 tem papel importante na ampliação da produção de IgE específico e na expressão de receptores de alta e baixa afinidade para IgE por múltiplas células inflamatórias, como mastócitos, basófilos e eosinófilos. Já a IL-5 tem um importante papel na atração, ativação e aumento da sobrevida de células eosinofílicas, que são as principais células de lesão tecidual pela liberação de proteínas catiônicas que agridem a matriz extracelular e as células epiteliais (PINTO, 2006).

A IL-13 age de forma análoga a IL-4, sendo responsável pela produção de IgE específica para linfócitos B diferenciados em plasmócitos, em nível local e sistêmico. Diferentes mediadores inflamatórios e citocinas são liberados por outras células, como macrófagos (que produz fator de necrose tumoral – TNFα, IL-6 e óxido nítrico), linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e GM-CSF), eosinófilos (proteína básica principal - MBP, proteína catiônica eosinofílica - ECP, peroxidase eosinofílica - EPO, PGs, LTs e citocinas), pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, LTs, PGs, óxido nítrico)(SILVA, 2008).

Assim por meio dos mediadores, as células realizam lesões e modificações na integridade do tecido epitelial, anormalidades no controle neural autonômico e mudanças no tônus da via aérea, aumentam a na permeabilidade vascular, causam hipersecreção de muco, aumento da reatividade do músculo liso da via

aérea, resultando na hiper-responsividade brônquica que a passagem e captação de ar, principal periculosidade da crise de asma (PINTO, ANABELA, 2006).

A nível histológico, o tecido brônquico possui duas funções na asma, em um momento as células colunares são prejudicadas e destacam-se, causando um desnudamento epitelial que dá passagem para o alergeno realizar contato com as células dendríticas. Essas células captam o agente alérgeno e o colocam em contato com os linfócitos LTh2 e expõem fibras não mielinizadas do sistema nervoso autónomo (SNA), que possuem neuropeptídeos pró-inflamatórios da substância P (SP) (PINTO, ANABELA, 2006).

Assim é possível que ocorra ainda uma falência de metabolização de agonistas específicos de tais receptores do SNA e das enzimas de degradação de neuropeptídeos. A SP tem função pró-inflamatória e de broncomotricidade que contribui nas alterações nas vias respiratórias dos asmáticos por conseguir desgranular os mastócitos, por meio de ativação direta das proteínas G de membrana, deste modo as células inflamatórias produzidas na medula óssea depois de passarem por maturação e diferenciação caem na circulação e vão diretamente para as vias aéreas onde se passa a resposta inflamatória(PINTO, ANABELA, 2006).

Já a resposta tardia, majoritariamente realizada pela ação das células inflamatórias e mediadoras, é ligada a congestão, produção de muco e hiperreactividade brônquica. As alterações que ocorrem a nível da microcirculação brônquica, tais como ruptura da parede vascular e transudação plasmática, aumentam o edema e o estreitamento das vias aéreas (PINTO; ANABELA, 2006).

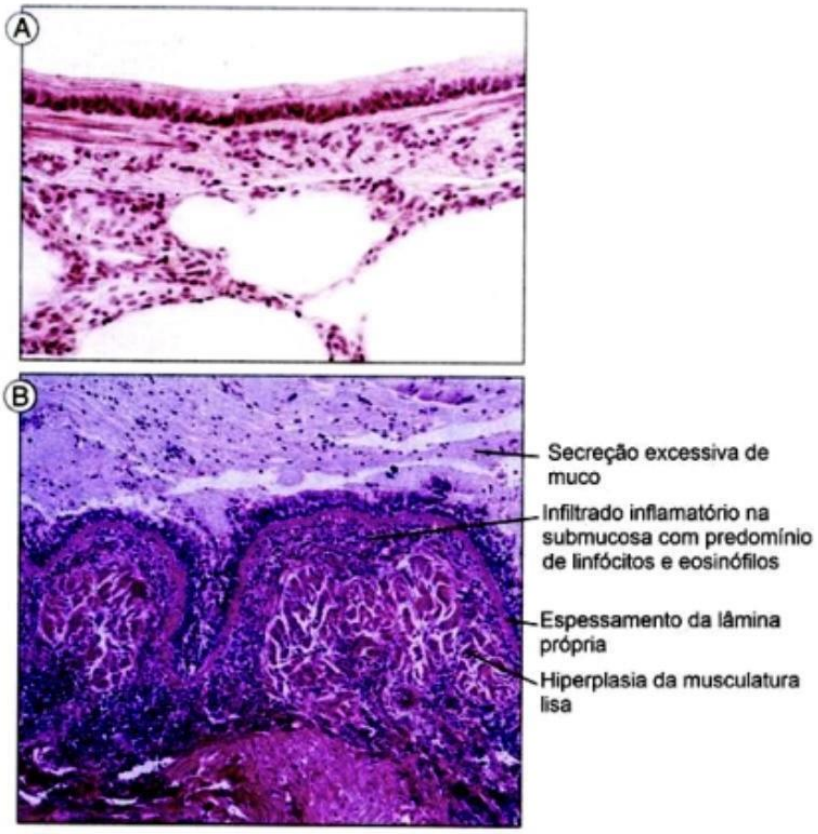

Figura 3. Corte Histológico Brônquico**.** (Fonte: ABRAS; LICHTMAN, 2005)

3.3 Classificação Etiológica da Asma

O tipo de exposição que acarreta a crise asmática é particular para cada indivíduo, sendo que nem todos que forem expostos aos mesmos estímulos desenvolvem ou manifestam a doença. A este fato associa-se claramente a predisposição genética que tem sido amplamente estudada e enfatizada como principal fator para o desenvolvimento da resposta mediada por imunoglobulina E (IgE) a alérgenos inalatórios comuns. A asma é classificada, segundo o GINA (Global Initiative for Asthma) em 4 tipos de estágios: intermitente, persistente leve, persistente moderado e persistente grave (SOBRINHO, et.al., 2021).

No estágio intermitente, tem-se sintomas menos de uma vez num período de sete dias, exacerbações curtas, presença de sintomas durante a noite até 2 vezes por semana. No estágio persistente leve, há presença de sintomas mais de vez num período de sete dias e menos de uma vez ao dia, podendo afetar as atividades e o sono, presença de sintomas noturnos maiores que duas vezes por mês (HISBELLO, 2007).

No estágio persistente moderado, os sintomas são diários, podendo afetar as atividades e o sono, presença de sintomas noturnos mais de uma vez por semana, necessidade de uso diário de ß-2 agonista de curta duração. No estágio persistente grave, os sintomas são diários, sintomas noturnos frequentes, limitação de realização de atividades físicas. Atualmente a classificação da asma (Tabela 1) também considera se o paciente ainda não recebeu tratamento específico ou se já está em tratamento. (HISBELLO, 2007).

TABELA 1. Classificação dos Estágios da Asma.

	Intermitente	**Persistente Leve**	**Persistente Moderada**	**Persistente Grave**
	< uma vez por semana	> uma vez por semana < uma vez ao dia	Diários mas não contínuos	Diários e contínuos
Atividades	Em geral normais (faltas esporádicas)	Limitações para grandes esforços físicos	Prejudicadas (Alguns episódios de necessidade de repouso - Sintomas com exercício moderado)	Limitação diária (Necessidade frequente de repouso - Sintomas com exercícios leves)
Crises	Ocasionalmente leves (Controladas com broncodilatador e sem necessidade de ida a emergência)	Infrequentes (Algumas requerendo o uso de corticóides)	Frequentes e fortes (Às vezes com ida à emergência, uso de corticóides sistêmicos ou internação)	Frequentes e graves (Necessidade de corticóide sistêmico, internação ou com risco de morte)
Sintoma Noturno	Raros (< 2 vezes/mês)	Ocasionais (> 2 vezes/mês e < 1 vez/semana)	Comuns (> 1 vez por semana)	Quase diários (> 2 vezes/semana)
Broncodilatador para alívio	< 1 vez por semana	<2 vezes/semana	>2 vezes/semana e <2 vezes/dia	> 2 vezes/dia

(Fonte: Manual da Asma Brônquica: Tratamentos, Pierre D'Almeida Telles Filho, 2007)

3.4 Tratamentos da Asma

A exposição que causa uma crise asmática é particular para cada indivíduo, sendo que nem todos que foram expostos aos mesmos fatores desenvolvem ou manifestam a asma. Isso é explicado pela predisposição genética que tem sido muito estudada como principal fator para o desenvolvimento da resposta inflamatória por IgE quando expostos a alérgenos inalatórios comuns. (STIRBULOV, 2023)

De acordo com a GINA (Estratégia Global para Gestão e prevenção da Asma, 2021) existem muitos métodos de tratamentos que podem ser realizados para a asma, e sua escolha pode variar com o grau de gravidade dessa doença e as necessidades individuais de cada indivíduo.

Os principais tipos de tratamentos são: broncodilatadores de curta ação, broncodilatadores de longa ação e corticoides inalatórios. Os broncodilatadores de curta ação, como o salbutamol, geralmente são utilizados como uma opção de salvamento para alívio dos sintomas da asma quando ocorrem crises agudas de broncoespasmo. Broncodilatadores de longa ação como osalmeterol e o formoterol, ajudam a controlar a inflamação crônica presente na asma de forma mais prolongada, sendo usados em conjunto com corticoides inalados ou outros tratamentos de manutenção. Corticoides inalatórios sãoutilizados para minimizar a inflamação das vias aéreas, sendo considerado umdos principais tratamentos de manutenção para todos os graus de gravidade daasma, sendo utilizados nas dosagens descritas na Tabela 2 (PIERRE, 2007).

Tabela 2. Tipos de Broncodilatadores e Respectivas Doses Usuais.

Adultos			
Fármaco	**Dose baixa (mcg)**	**Dose média (mcg)**	**Dose elevada (mcg)**
Beclometasona	200-500	500-1.000	> 1.000
Budesonida	200-400	400-800	> 800
Ciclesonida	80-160	160-320	> 320
Fluticasona	100-250	250-500	> 500
Crianças			
Beclometasona	100-400	400-800	> 800
Budesonida	100-200	200-400	> 400
Budesonida suspensão para nebulização	250-500	500-1000	> 1000
Fluticasona	100-200	200-500	> 500
Ciclesonida*	*	*	*

* A ciclesonida está indicada para crianças com idade superior a quatro anos na dose de 80 a 160 mcg por dia.
Adaptado da revisão do Global Initiative for Asthma, 2006.

(Fonte: IV DIRETRIZES BRASILEIRAS PARAO MANEJO DA ASMA, 2006)

Outros possíveis tratamentos são com antagonistas dos receptores de leucotrienos como o montelucaste, que bloqueiam as ações dos leucotrienos, (substâncias que causam inflamação e broncoconstrição). Os imunomoduladores como omalizumabe que ajudam a reduzir a resposta inflamatória do sistema imunológico reduzindo sintomas e a necessidade de outros tipos de medicamentos. E em casos mais graves da doença, que não respondem bem a outros métodos de tratamentos, se opta por tratamentos biológicos como mepolizumabe e reslizumabe, eles atuam na redução de eosinófilos no sangue, células envolvidas na inflamação das vias respiratórias (PIERRE, 2007).

3.5 Corticoides

Os corticoides ou glicocorticóides são uma classe de hormônios produzidos pelas glândulas suprarrenais, que são localizadas acima de ambos os rins. Esses hormônios possuem uma ampla gama de efeitos sendo eles metabólicos e imunológicos. Atuam em diversas funções no organismo do indivíduo, como o metabolismo de carboidratos, proteínas, gorduras, regulação da pressão arterial, resposta inflamatória e a função imunológica (MORGAN, et.al., 2020).

O primeiro estudo sobre corticoide em asma aguda foi publicado em 1900 por Solis-Cohen, que utilizou um extrato bruto de glândula adrenal (SOUZA, et.al., 2023).

O poder da cortisona no alívio do estado de mal asmático e controle da asma

crônica severa foi demonstrado pela primeira vez em 1950 por Haydon Carrier. Este autor aplicou 100 mg de cortisona por via intramuscular, diariamente, a um pequeno grupo de pacientes, através de estudo duplo-cego controlado, estabelecendo a alta eficácia da droga no tratamento dessa doença. Mesmo antes do conhecimento da asma como doença inflamatória, o corticóide inalado já era aplicado (SOUZA, et.al., 2023).

A primeira utilização foi feita por Gelfand® em 1951, em cinco pacientes asmáticos, utilizando 50mg de acetato de cortisona por duas semanas. Embora tenha ocorrido resposta favorável, o breve tratamento não foi suficientepara uma avaliação criteriosa. Em 1958 Franklin et. al., administraram prednisolona em spray, tendo como veículo o freon. A dose total diária era de 18 mg e conseguiram parâmetros de função pulmonar semelhantes aos obtidosquando de doses mais elevadas por método oral. Foram efetuados estudoscom outras drogas como hidrocortisona e dexametasona, confirmando-se a eficácia do tratamento, embora ocorressem sinais de hipercorticismo, inclusive supressão da suprarrenal, provavelmente devido à elevada absorção sistêmica da droga (SOUZA, et.al., 2023).

Este fato levou os pesquisadores a buscar o corticóide inalado ideal, aquele que combina alta potência tópica com baixa biodisponibilidade sistêmica. A primeira droga utilizada em grande escala no tratamento tópico da rinite e asma foi o dipropionato de beclometasona (DPB) em 1972. Posteriormente outras surgiram, como o valerato de betametasona, o acetonido de triancinolona, a flunisolida, a budesonida, o propionato de fluticasona e furoato de mometasona (Figura 5) (SOUZA, et.al., 2023).

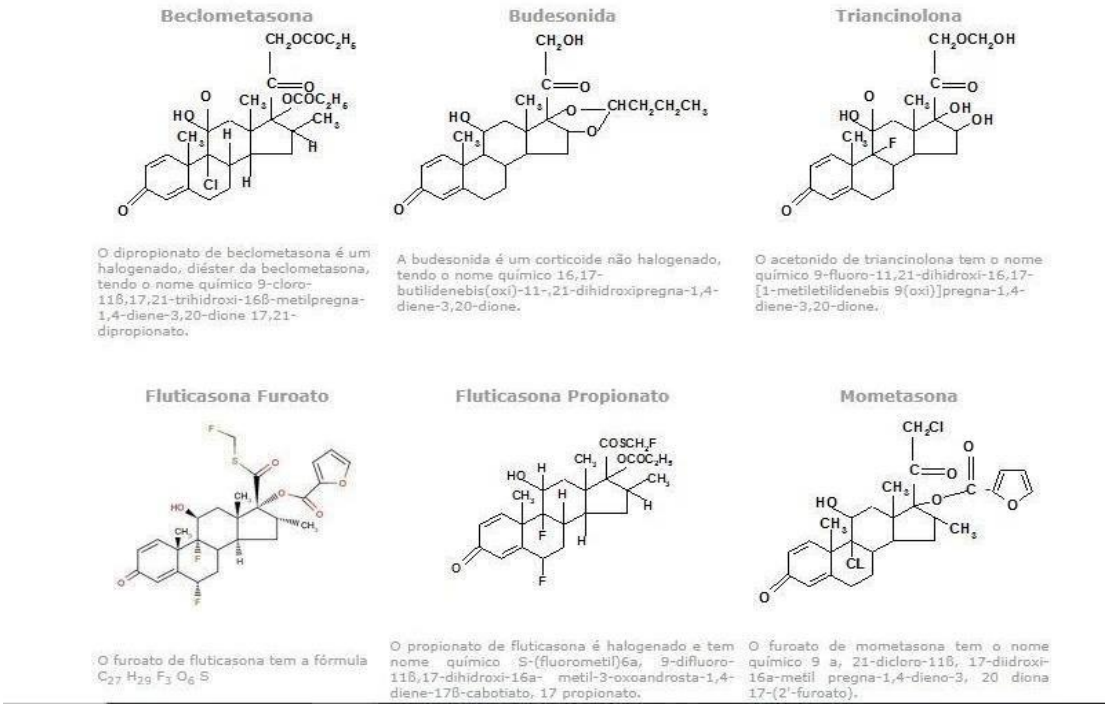

Figura 5. Estrutura Química dos Corticoides Inalatórios para Asma. (Fonte: Manual daAsma Brônquica, Pierre D'Almeida Telles Filho, 2007)

O principal corticoide endógeno com efeito biológico é o cortisol ou hidrocortisona. Por meio de uma série de mecanismos de feedback, ocorre a liberação do cortisol, quando ocorre um estímulo fisiológico, como o estresse (BERTHELOT, et.al., 2013).

3.5.1 Mecanismo de ação dos corticóides

Os corticosteroides são uma classe de hormônios esteroides produzidos naturalmente pelas glândulas supra-renais do nosso corpo. Seus mecanismos de ação envolvem a ligação a receptores específicos dentro das células, chamados de receptores de glicocorticóides, que estão presentes em muitos tipos diferentes de células no corpo (FONSECA, BOTELHO 2006).

Quando os corticosteroides se ligam aos glicocorticóides, eles iniciam uma série de atividades dentro da célula que afetam a expressão gênica e a síntese de proteínas. Isso leva a uma série de efeitos biológicos, incluindo efeitos anti-inflamatórios, imunossupressores e anti-proliferativos (DUSTERDIECK, et.al., 2017).

Os corticosteroides diminuem a produção de mediadores inflamatórios, como a prostaglandina e a interleucina, além de inibir a migração de células inflamatórias para a área inflamada. Eles também reduzem a permeabilidade vascular e a formação de edema. Isso os torna úteis no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como asma, artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal (BARNES, 2014).

Além disso, os corticosteroides têm efeito imunossupressor, o que significa que eles inibem a resposta imune do corpo a agentes infecciosos, alergias e substâncias estranhas. Isso pode ser útil no tratamento de doenças autoimunes, como lúpus e doença de Crohn, bem como no tratamento de rejeição de transplantes (CLARK, BROWN, 2015).

Em resumo, os corticosteroides são uma classe eficaz de medicamentos anti-inflamatórios e imunossupressores que trabalham através da ligação a receptores específicos nas células-alvo e iniciam uma cascata de mudanças dentro da célula que resultam em vários efeitos biológicos (MILLER, 2019).

Os corticosteroides inalados não agravam a condição, mas suprimem, controlam e revertem a inflamação e os sintomas em longo prazo. Eles reduzem muito a necessidade de terapia de manutenção com corticosteroides orais. Os efeitos adversos locais dos corticosteróides inalados, incluindo disartria e candidíase oral, podem ser evitados ou minimizados se os pacientes forem aconselhados a usar um espaçador e/ou enxaguar a boca com água após os corticosteróides inalados. Todos os efeitos sistêmicos foram relacionados à dose, possivelmente relacionados a formulações orais ou inalatórias e, quando devido à forma inalatória, ocorreram principalmente em doses >800 µg/dia (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

3.5.2 Fármacos controladores da asma

Estabilizadores de mastócitos

Os estabilizadores de mastócitos inibem a liberação de histamina dos mastócitos, reduzem a hiperresponsividade das vias aéreas e bloqueiam as respostas precoces e tardias aos alérgenos. Eles são administrados profilaticamente por inalação a pacientes com asma induzida por esforço e

alérgeno. No entanto, eles não são eficazes após o aparecimento dos sintomas. Eles são os medicamentos mais seguros para a asma, mas são menos eficazes. (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022)

Modificadores de leucotrienos

Os moduladores de leucotrieno administrados por via oral são indicados para controle e prevenção de sintomas a longo prazo em pacientes com asma persistente leve a persistente grave. A principal reação adversa foi o aumento das enzimas hepáticas (associado ao zileuton). Embora raros, os pacientes desenvolveram uma síndrome clínica semelhante ao granuloma eosinofílico com poliangiite (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

Metilxantinas

As metilxantinas são uma classe de broncodilatadores que relaxam o músculo liso brônquico (possivelmente através da inibição não seletiva das fosfodiesterases) e podem melhorar a contratilidade miocárdica e diafragmática através de mecanismos desconhecidos. As metilxantinas parecem inibir a liberação de cálcio intracelular, reduzir o vazamento microvascular para a mucosa das vias aéreas e suprimir as respostas tardias aos alérgenos. Eles reduzem a infiltração de eosinófilos na mucosa brônquica e a infiltração de células T no epitélio (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

Teofilina-metilxantinas como adjuvante de β2-agonistas para controle de longo prazo. A teofilina de liberação lenta ajuda a tratar a asma noturna. As metilxantinas têm um índice terapêutico estreito porque várias drogas (todas as drogas metabolizadas pela via do citocromo P450, como antibióticos macrólidos e febre, doença hepática e insuficiência cardíaca) alteram o metabolismo e a eliminação das metilxantinas. Os níveis séricos de teofilina devem ser monitoradas regularmente e mantidos entre 5 e 15 µg/mL (28 e 83 µmol/L). (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022)

Imunomoduladores

Existem diversos tipos de imunomoduladores que são usados para tratar casos graves de asma que não respondem aos tratamentos convencionais.

Esses remédios incluem omalizumabe, um anticorpo anti-IgE, três anticorpos que agem contra a IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe e reslizumabe) e um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor alfa da IL-4 para interromper a sinalização de IL-4 e IL-13. A escolha do medicamento certo deve ser individualizada para cada paciente, considerando fatores como a forma de administração, frequência, custo e outras doenças que o paciente possa ter, como dermatite atópica. O objetivo é reduzir a inflamação alérgica que geralmente provoca sintomas graves de asma (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

Omalizumabe é recomendado para pacientes com asma alérgica grave que possuem altos níveis de IgE. Esse medicamento pode reduzir a frequência de crises de asma, a necessidade de corticoides e os sintomas relacionados. A dosagem é calculada através de um gráfico que leva em conta o peso do paciente e os níveis de IgE. O remédio é aplicado através de uma injeção subcutânea a cada duas a quatro semanas. Já o mepolizumabe, o reslizumabe e o benralizumabe são medicamentos desenvolvidos para tratar pacientes com asma eosinofílica. Esses medicamentos são anticorpos monoclonais criados para bloquear a IL-5, uma citocina responsável por promover a inflamação das vias respiratórias por meio de eosinófilos (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

Para pacientes asmáticos que dependem de corticoides sistêmicos crônicos, o mepolizumabe é capaz de reduzir a frequência das crises de asma, aliviar os sintomas da doença e diminuir a necessidade de terapia com corticoides sistêmicos. Segundo os dados de ensaios clínicos, esse medicamento é efetivo quando as contagens absolutas de eosinófilos no sangue são superiores a 150/microL. Em pacientes que precisam de terapia crônica com corticoides, não está claro qual é o limiar de eficácia porque esses medicamentos tendem a suprimir a contagem sérica de eosinófilos. No entanto,o mepolizumabe tem mostrado ser capaz de reduzir ou mesmo eliminar a necessidade de terapia com corticoides. A aplicação do mepolizumabe é feita por via subcutânea, com uma dose de 100 mg a cada quatro semanas (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

Assim como o mepolizumabe, o reslizumabe é capaz de reduzir a frequência das crises de asma e aliviar os sintomas da doença. Em ensaios clínicos, verificou-se que os pacientes que melhor responderam ao tratamento tinham contagens absolutas de eosinófilos no sangue em torno de 400/microL (0,4 × 109/L). No entanto, em pacientes que já fazem tratamento crônico com

corticoides, não está claro qual é o limite de contagem de eosinófilos que determina a eficácia do reslizumabe. Esse medicamento é ministrado por via intravenosa, com uma dose de 3 mg/kg administrada durante 20 a 50 minutos a cada quatro semanas (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal que se conecta a receptores de IL-5 e é utilizado como um complemento para tratamento de manutenção em pacientes maiores de 12 anos com asma grave cujo fenótipo seja eosinofílico. Esse medicamento foi comprovado como eficaz na reduçãoda frequência das crises asmáticas e na diminuição ou até mesmo eliminação do uso de corticoides orais. A dose recomendada é de 30mg por via subcutânea, administrada uma vez a cada quatro semanas, durante três doses,seguida por 30mg uma vez a cada oito semanas (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade IL-4R alfa, inibindo simultaneamente a sinalização da IL-4 e da IL-13. É indicado como complemento no tratamento de manutenção em pacientes com asma moderada a grave, maiores de 12 anos de idade, que apresentam o fenótipo eosinofílico ou são dependentes de corticoides orais. A dose inicial recomendada é de 400mg por via subcutânea, seguindo-se 200mg a cadaduas semanas, ou uma dose inicial de 600mg por via subcutânea, seguida de 300mg a cada duas semanas. A dosagem mais alta é recomendada para pacientes que necessitam de corticoides orais concomitantes e cujo objetivo é reduzir e até mesmo interromper o uso de corticoides sistêmicos (ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

Os médicos que prescrevem imunomoduladores devem estarpreparados para identificar e tratar reações alérgicas de hipersensibilidade ou anafilaxia. Mesmo que doses anteriores tenham sido bem toleradas, a anafilaxia pode ocorrer após qualquer dose de dupilumabe, benralizumabe, omalizumabe ou reslizumabe. Houve relatos de reações alérgicas de hipersensibilidade ao mepolizumabe. Além disso, o uso do mepolizumabe tem sido associado à infecção por VZV, recomendando-se, portanto, a vacinação contra o VZV antes do início do tratamento, a menos que contraindicado(ORTEGA, IZQUIERDO, 2022).

3.5.2 Tipos de Corticoides no Tratamento da Asma

Existem diferentes tipos de corticosteroides que são utilizados no tratamento da asma. Esses medicamentos são conhecidos como corticoides inalatórios e corticoides sistêmicos (MCKEEVER T, et.al., 2020).

A seguir são citados alguns exemplos:

- Corticoides Inalatórios: Beclometasona, Budesonida, Fluticasona, Ciclesonida (MCKEEVER T, et.al., 2020).
- Corticoides Sistêmicos: Prednisona, Metilprednisolona, Dexametasona (MCKEEVER T, et.al., 2020).

Os corticosteroides inalatórios são considerados a primeira linha de tratamento para o controle da asma, pois atuam diretamente nos pulmões, reduzindo a inflamação e prevenindo os sintomas. Eles são geralmente prescritos para uso diário a longo prazo (MCKEEVER T, et.al., 2020).

Por outro lado, os corticoides sistêmicos, como a prednisona, são usados em casos de crises de asma mais graves ou quando os sintomas não são controlados adequadamente com os corticosteroides inalatórios. Esses medicamentos são administrados por via oral ou injetável e têm ação mais abrangente no corpo todo (MCKEEVER T, et.al., 2020).

É importante destacar que o uso de corticosteroides deve ser feito sob prescrição médica, seguindo as doses recomendadas e a duração do tratamento indicadas pelo profissional de saúde (MCKEEVER T, et.al., 2020).

3.6 Efeitos fisiológicos e farmacológicos dos corticoides

Os corticóides são hormônios produzidos naturalmente pela glândula adrenal e podem ser administrados por via exógena para tratar distúrbios inflamatórios e imunológicos (DETROZ, et.al., 2021).

As consequências fisiológicas dos corticoides incluem, anti-inflamatório e imunossupressor: reduzem a inflamação e a resposta imune quando utilizados para tratar distúrbios inflamatórios e autoimunes. Aumento da glicemia: podendo aumentar os níveis de glicose no sangue e levar a uma condição conhecida como diabetes esteróide, tendo um risco maior para

pessoas com diabetes pré-existente ou para pessoas predispostas a desenvolver diabetes. Redução da densidade óssea:reduzem a densidade mineral, aumentando o risco de osteoporose e fraturas. Distúrbios do sono: os corticoides podem afetar o ritmo circadiano natural do corpo, resultando em distúrbios do sono, como insônia (DETROZ, et.al., 2020).

As consequências farmacológicas dos corticoides incluem aumento do risco de infecção: redduzem a resposta inflamatória do organismo, aumentando o risco de infecções. Aparecimento de efeitos colaterais: podendo causar uma série de efeitos colaterais, incluindo aumento dopeso, inchaço, alterações no humor, acne, queda de cabelo, catarata e aumento do risco de doenças cardíacas. Interferência com outros medicamentos: os corticoides podem interferir com outros medicamentos, incluindo anticoagulantes e medicamentos para controlar a pressão arterial (DETROZ, et.al., 2021).

3.7 Eficácia, Custo e Segurança

A eficácia dos corticóides pode variar dependendo da condição que está sendo tratada e do paciente em questão. Em alguns casos, os corticoides podem fornecer uma melhora significativa nos sintomas em curto prazo, enquanto em outros casos a melhoria pode ser mais gradual. Os corticoides podem ter efeitos colaterais significativos, especialmente se usados por períodos prolongados ou em doses elevadas, e é importante que sejam prescritos e monitorados adequadamente por um profissional de saúde. Em resumo, os corticoides podem ser uma opção eficaz de tratamento para muitas condições, mas é importante discutir os riscos e benefícios do uso de corticoides com um profissional de saúde antes de iniciar o tratamento (BARDSLEY, MCDONALD, 2019).

Os corticoides são uma classe de medicamentos amplamente utilizados em diversas condições clínicas, como doenças inflamatórias,alergias, asma, artrite, entre outras. A janela terapêutica dos corticoides é o período durante o qual o medicamento é capaz de produzir um efeito terapêutico desejado e minimizar os efeitos colaterais. A duração da janela terapêutica dos corticóides pode variar dependendo da dose, método utilizado para administração e duração do tratamento. Em geral, quanto menor a dose e menor a duração do tratamento, maior é a janela terapêutica dos corticoides (DALE,

RANG, 2012).

No entanto, é importante lembrar que mesmo dentro da janela terapêutica, algumas pessoas podem apresentar efeitos colaterais, especialmente se é administrado de forma prolongada ou se a dose é elevada. Por isso, é fundamental a utilização dos corticoides seja feito sob orientação médica e que os pacientes conversem com seus médicos sobre todos os possíveis riscos e benefícios do tratamento. Além disso, é importante seguir as orientações do médico em relação à dose e tempo do tratamento, para de garantir uma janela terapêutica adequada e minimizar os riscos de efeitos colaterais (DALE, RANG, 2012).

3.8 Benefícios da Corticoterapia Infantil

Segundo SMITH e JOHNSON (2021) a corticoterapia infantil, ou o uso de corticosteroides em crianças, pode trazer diversos benefícios para o tratamento de certas condições médicas. Alguns benefícios incluem:

1. Redução da inflamação: Os corticosteroides têm propriedades anti-inflamatórias, o que significa que podem ajudar a reduzir a inflamação em diferentes partes do corpo. Isso é especialmente útil em condições como asma, dermatite, rinite alérgica e artrite reumatoide juvenil.

2. Controle de doenças autoimunes: Em caso de doenças autoimunes, onde o sistema imunológico ataca erroneamente as células saudáveis do corpo, os corticosteroides podem ser prescritos para controlar a resposta imunológica e aliviar os sintomas. Isso pode incluir condições como lúpus, artrite reumatoide juvenil e doença de Crohn.

3. Tratamento de distúrbios respiratórios: Em casos de doenças respiratórias, como a asma, os corticosteroides ajudam a reduzir a inflamação das vias aéreas, aliviando assim a falta de ar e diminuindo a frequência e a gravidade dos ataques.

4. Alívio de alergias: As crianças com alergias graves podem se beneficiar da corticoterapia para reduzir a resposta inflamatória e alérgica do organismo, aliviando sintomas como coriza, coceira e erupções cutâneas.

5. Tratamento de doenças dermatológicas: Em casos de doenças de pele, como eczema ou psoríase, os corticosteroides tópicos podem ser aplicados diretamente na pele afetada para reduzir a inflamação e aliviar os sintomas.

É importante ressaltar que o uso de corticosteroides em crianças requer supervisão médica, pois seu uso deve ser monitorado cuidadosamente para minimizar os efeitos colaterais e garantir a segurança e eficácia do tratamento. Sempre consulte um profissional de saúde para obter informações específicas e adequadas ao caso em questão (SMITH A. B, JOHNSON C. D, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os corticoides são uma opção comum para no tratamento para a asma de grau moderado a grave. Eles ajudam a reduzir a inflamação nas vias aérease podem prevenir ataques de asma. É importante lembrar que os corticoides inalatórios necessitam ser utilizados regularmente, mesmo quando os sintomas não estão presentes. Embora os corticoides possam ser eficazes no tratamento da asma, eles também podem apresentar efeitos colaterais indesejados, como aumento do risco de infecções respiratórias, osteoporose, hiperglicemia e problemas oculares. É essencial consultar um médico antes de iniciar qualquer tratamento com corticoides e seguir suas instruções cuidadosamente. Em resumo, os corticoides podem ser uma opção eficaz no tratamento da asma, mas é importante pesar os benefícios e riscos potenciais do uso desses medicamentos para cada paciente individual. A automedicação nunca é recomendada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASTHMA | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/asthma>.

BARDSLEY, A., & MCDONALD, C. (2019). Corticosteroids in Respiratory Medicine-Efficacy and Safety. Clinical Medicine, 19(6),483-487. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-6-483

BARNES, P. J. (2014). Glucocorticoids. In Basic & Clinical Pharmacology, 13e.

BERTHELOT, J.M.,LE GOFF, B, MAUGARS , Y. (2013) Side effects of
corticosteroid injections: what's new? Joint Bone Spine. 80(4), 363-7. 10.1016/j.jbspin.2012.12.001. 10.1016/j.jbspin.2012.12.001.

CONCEIÇÃO, Rodrigo Lopes da. Função e estrutura do sistema respiratório. 2017. Disponível em: Função e estrutura do sistema respiratório. Acesso em: 29 maio 2023.

CLARK, N. M., & BROWN, R. W. (2015). Corticosteroids in the management of acute asthma. Postgraduate medicine, 127(2), 229-238.

CORRIGAN CJ, SHINER RJ, SHAKUR BH, IND PW. Methotrex- ate therapy of oral corticosteroid-dependent asthmatics reduces serum immunoglobulins: correlation with clini- cal response to therapy. Clin Exp Allergy. 2005; 35:579-84

DÜSTERDIECK, K. F., GOLDMAN, M. P., & MADERAL, A. D. (2017).

Topical corticosteroids in dermatology. Journal of drugs in dermatology: JDD, 16(9), 914-918.

DETROZ BJ, VANDERSTRAETEN J, VAN DER HEYDEN J, KERKHOFS M, PEIGNEUX P. Cortisol and sleep: state of the art and future directions. Rev Neurosci. 2020;31(6):643-657. doi: 10.1515/revneuro-2019-0074.

FONSECA, JOÃO; BOTELHO, CARMEN. Definição da Asma Grave. Rev Port Imunoalergologia 2006, Portugal, v. 14, 15 mar. 2006. Revista Portuguesa de Imunologia, p. 15-25. Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/definicao-de-asma-grave.pdf.
Acesso em: 17 maio 2023.

FILHO, PIERRE D'ALMEIDA TELLES. Definição da Asma Grave. Tratamento da Asma, Rio de Janeiro, v. 14, p. 1-5, 15 jul. 2014. Disponível em: https://www.asmabronquica.com.br/medical/tratamento_asma_corticoides.html. Acesso em: 25 maio 2023.

Gina- Global Initiative For Asthma . Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services; 2008 [cited 2008 Nov 26]. Estrategia Global para la Pre- vención y Manejo del Asma. 2006

Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 Report). Disponível em: https://ginasthma.org/gina- reports/.

MORGAN, S. A, HASSAN-SMITH, Z. K, LAVERY, G. G. (2020) Mechanisms

in
endocrinology: Tissue-specific activation of cortisol in Cushing’s syndrome.

MILLER, W. L. (2019). Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (pp. 1018-1033). McGraw-Hill Education.

MCKEEVER T, MORTIMER K, WILSON A. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. N Engl J Med. 2018;378(10):902-910. doi:10.1056/NEJMoa1714257

ORTEGA, VICTOR E.; IZQUIERDO, MANUEL. Tratamento farmacológico da asma.2022. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/asma-e-doen%C3%A7as- relacionadas/tratamento-farmacol%C3%B3gico-da-asma. Acesso em: 27 maio2023.

ORTEGA, VICTOR E.; IZQUIERDO, MANUEL. Asma. 2022. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-pulmonares-e-das- vias-respirat%C3%B3rias/asma/asma. Acesso em: 27 maio 2023.

OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. Netter Bases da Histologia. Rio de Janeiro:Elsevier, 2008. p. 334

PINHEIRO, PEDRO. Corticoides: o que são, tipos e para que servem. o que são, tipos e para que servem. 2023. Disponível em: https://www.mdsaude.com/endocrinologia/glicocorticoides/. Acesso em: 27 maio 2023.

PINTO CR; ALMEIDA NR; MARQUES TS; YAMAMURA LLL; COSTA LA; SOUZA-MACHADO A. Eventos adversos locais associados ao uso de corticosteroides inalatórios em pa- cientes com asma moderada ou grave. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2013; 39(4)

S. CAMPOS , H. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rbps/v15n1/v15n1a07.pdf>. Acesso em: 1 DEJUNHO. 2023.

STIRBULOV, Roberto. Diretrizes Brasileiras para o Manejo de asma. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/jFGKhS48wbCSJhZJ3dZCYXg/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 04 jun. 2023.

SILVA, E. C. Asma brônquica. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto(TÍTULO NÃO-CORRENTE), v. 7, n. 2, 2008.

SMITH, A. B., & JOHNSON, C. D. (2021). The Benefits of Corticosteroid Therapy in Pediatrics. Journal of Pediatric Medicine, 24(3), 123-138. doi:10.1234/jpm.2021.24.3.123

SILVA, ANA PAULA. Asma: Diagnóstico e tratamento. Revista Brasileira de Pneumologia, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 150-155, mar./abr. 2014.

TELLES FILHO, Dr. Pierre D'Almeida. Asma Bronquica: tratamento da asma. Tratamento da Asma. Disponível em: https://www.asmabronquica.com.br/medical/tratamento_guide_gravidade.html. Acesso em: 4 jun. 2023.