

## Abordagem farmacoterapêutica da asma com os medicamentos da REMUNE

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, que apresenta denudação do epitélio dessas vias, deposição de colágeno na membrana basal, edema, ativação de mastócitos e infiltração inflamatória das células. Clinicamente é caracterizada por episódios de dispnéia, sibilância, tosse seca e sensação de aperto torácico<sup>1</sup>.

Se não for bem controlada, poderá ocorrer obstáculo permanente ao fluxo aéreo, levando à limitação física e social significativa, que pode levar à morte<sup>2</sup>.

É uma doença de alta morbidade. Compromete 10% da população brasileira, sendo responsável anualmente por 400 mil internações hospitalares, 2 mil óbitos, inúmeras assistências ambulatoriais e absenteísmo ao trabalho e à escola<sup>3</sup>.

No município de São Paulo, em 2004, o coeficiente de mortalidade por bronquite, enfisema e asma foi de 25 óbitos por 100.000 habitantes, variando conforme a região da cidade (Tabela 1).

Tabela 1 - Coeficiente de mortalidade por bronquite, enfisema e asma, por 100.000 hab no município de São Paulo em 2004<sup>4</sup>

Região	Óbitos/100 mil hab
Centro-Oeste	32
Leste	17
Norte	28
Sudeste	33
Região Sul	16
<b>Total</b>	<b>25</b>

Fonte: CEInfo/SMS-SP. PRO-AIM.

### Quadro 1 - Classificação da Gravidade da Asma - no período intercrises

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas: falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse	< 1 vez/semana	≥ 1 vez/semana e < 1 vez/dia	Diários mas não contínuos	Diários contínuos
Atividades	Em geral normais. Falta ocasional ao trabalho ou escola.	Limitação para grandes esforços. Faltas ocasionais ao trabalho ou escola.	Prejudicadas. Algumas faltas ao trabalho ou escola. Sintomas com exercício moderado (subir escadas).	Limitação diária. Falta freqüente ao trabalho e escola. Sintomas com exercícios leves (andar no plano).
Crises*	Ocasionais (leves). Controladas com broncodilatadores, sem ida à emergência	Infreqüentes. Algumas requerendo curso de corticóide	Freqüentes. Algumas com ida à emergência, uso de corticóides sistêmicos ou internação	Freqüentes (graves). Necessidade de corticóide de sistêmico, internação ou com risco de vida
Sintomas noturnos**	Raros. < 2 vezes/mês	Ocasionais. > 2 vezes/mês e < 1 vez/semana	Comuns. > 1 vez/semana	Quase diários. > 2 vezes/semana
Broncodilatador para alívio	< 1 vez/semana	≤ 2 vezes /semana	> 2 vezes/semana e < 2 vezes/dia	≥ 2 vezes/dia
PFE (pico de fluxo expiratório) ou VEF1 (volume expiratório forçado no 1º minuto) nas consultas	Pré-bd > 80% previsto	Pré-bd ≥ 80% ou previsto	Pré-bd entre 60 e 80% previsto	Pré-bd < 60% previsto

\* Pacientes com crises infreqüentes, mas que coloquem a vida em risco, devem ser classificados como portadores de asma persistente grave. \*\* Despertar noturno regular com chiado ou tosse caracteriza asma persistente grave.

Fonte: III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma<sup>3</sup>

Desta forma, dada a sua importância epidemiológica para a organização do sistema de saúde e a relevância de seu controle para a melhora da qualidade de vida do paciente, este boletim foi elaborado com o objetivo de tratar de questões relativas à abordagem farmacoterapêutica da asma, com os medicamentos que estão disponíveis na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME).

## Tratamento da asma

O objetivo do tratamento é manter a doença sob controle, com a mínima dose possível de medicamentos, a fim de reduzir a possibilidade de efeitos adversos.

Os medicamentos para o tratamento da asma, dependendo do objetivo de sua utilização, podem ser divididos em duas categorias:

1. *de alívio*: fármacos para melhora dos sintomas agudos ( $\beta_2$ -agonistas de curta duração, brometo de ipratrópio e aminofilina);

2. *de manutenção*: fármacos usados para prevenir os sintomas (corticosteróides inalatórios e sistêmicos, cromonas, antagonistas de leucotrienos,  $\beta_2$ -agonistas de longa duração e teofilina de liberação

Quadro 2 - Medicamentos para tratamento da asma da REMUME por categoria (de alívio e de manutenção)

	De alívio	De manutenção
Para utilização apenas nos serviços de saúde	- fenoterol 5mg/mL gts. para inalação - brometo de ipratrópio 0,025% sol - aminofilina 24 mg/mL ampolas 10 mL (caixa de emergência)	Não se aplica
Para dispensação para a população	- salbutamol 100 mcg aerossol oral - salbutamol 0,4 mg/ml sol.oral fr.	- dipropionato de beclometasona 250 mcg aerossol oral. - teofilina 100 mg comprimidos de liberação prolongada - prednisona 5 mg comp - prednisona 20 mg comp

O Programa de Medicamentos Excepcionais (Alto Custo) disponibiliza o seguinte medicamento de manutenção: agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de longa duração formoterol associado a budesonida (formoterol 12 mcg + budesonida 200 mcg e formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg).

## Classes de fármacos

### Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos

Estimulam os receptores  $\beta_1$  e/ou  $\beta_2$ -adrenérgicos. Os receptores  $\beta_1$  não são relevantes para o sistema respiratório,

entretanto, os adrenoceptores  $\beta_2$ , que estão localizados na maioria das artérias, pulmão e músculo uterino, causam broncodilatação e vasodilatação quando estimulados<sup>5</sup>.

Os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos para uso em asma são classificados em: 1) curta duração (2 a 6 horas); 2) longa duração (mais que 12 horas)<sup>6</sup>. Foram selecionados na REMUME e estão disponíveis na rede municipal os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de curta duração fenoterol 5 mg/mL (gotas para inalação), salbutamol 0,4 mg/mL (solução oral) e salbutamol 100 mcg (aerossol oral). O agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de longa duração formoterol associado a budesonida está disponível pelo Programa de Medicamentos Excepcionais (Alto Custo).

agonistas beta-2 adrenérgicos de curta duração apenas para alívio de sintomas asma, havendo evidências de que seu uso não deve se estender além destes eventos<sup>7</sup>. Atualmente há provas de que o seu emprego para o tratamento da asma aguda grave aumenta as funções pulmonares e reduz o tempo de hospitalização. Além do fato de que parecem ser muito seguros e bem tolerados pelos pacientes<sup>8</sup>.

Seus efeitos adversos mais comuns são tremores, ansiedade e inquietação.

---

## Metilxantinas

As metilxantinas, além de broncodilatadoras, parecem ter ação antiinflamatória.<sup>3</sup>

As metilxantinas que fazem parte da REMUME são teofilina 100 mg comprimidos de liberação prolongada e aminofilina 24 mg/mL ampolas 10 mL (caixa de emergência).

Teofilina é tão efetiva quanto os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de longa duração na redução dos sintomas da asma, especialmente na asma noturna, melhorando a função pulmonar<sup>9</sup>.

Como a REMUME contempla os  $\beta_2$ -agonistas de curta duração (fenoterol e salbutamol) e como os de longa duração (como formoterol) só estão disponíveis por meio do Programa Alto Custo, a disponibilidade de teofilina de liberação prolongada tem a finalidade de oferecer uma alternativa de broncodilatador de ação prolongada.

A teofilina de liberação prolongada (pela sua atuação antiinflamatória) pode ser acrescentada na terapêutica do paciente com asma persistente moderada, cujos sintomas persistirem com uso de corticosteróide inalatório em altas doses e  $\beta_2$ -adrenérgicos de longa duração.<sup>3</sup>

A aminofilina é uma opção secundária para alívio imediato dos sintomas de asma. Seu uso como medicação de alívio deve restringir-se a pacientes hospitalizados, de preferência em infusão contínua.<sup>3</sup>

---

## Glicocorticóides

Os glicocorticóides inalatórios são os agentes antiinflamatórios mais potentes disponíveis. Atuam na asma por inibição da resposta biológica à inflamação e impedimento da síntese ou ação dos mediadores

inflamatórios<sup>5</sup>. Com o seu uso obtêm-se alívio dos sintomas, melhora do fluxo aéreo, diminuição da hiper-responsividade das vias aéreas e prevenção das recorrências. Além disso, podem potencializar os efeitos dos broncodilatadores  $\beta_2$ -agonistas<sup>11</sup>.

Consta na Remume e está disponível na rede municipal o dipropriionato de beclometasona 250 mcg aerossol oral.

Por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais (Alto Custo), tem-se acesso ao medicamento budesonida associado ao formoterol.

Há poucos estudos de qualidade, comparando a eficácia de beclometasona e budesonida. Entretanto, as diretrizes terapêuticas atuais têm assumido que estes fármacos são semelhantes neste aspecto, de tal modo que as doses recomendadas tanto de um fármaco quanto de outro é a mesma<sup>12</sup>.

Em relação às doses iniciais de glicocorticóides, têm-se evidências de que começar com uma dose moderada é equivalente a começar com alta dose, já que uma pequena diferença no benefício da alta dose em relação à hiper-responsividade das vias aéreas não se traduz em benefício clínico total. A dose inicial moderada parece ser mais efetiva do que a dose mais baixa. Assim, recomenda-se o uso de doses moderadas destes medicamentos<sup>13-15</sup>.

Os corticosteróides sistêmicos são essenciais nas crises de asma, quando não há resposta satisfatória aos broncodilatadores e devem ser usados preferencialmente por via oral.<sup>3</sup> A prednisona e a prednisolona, por terem vida média curta, apresentam menos efeitos colaterais do que outros corticosteróides sistêmicos. Nos serviços municipais de saúde, tem-se à disposição prednisona comprimidos de 5mg e de 20 mg, tanto para uso no atendimento das crises no serviço como para dispensação aos pacientes. Para utilização em crianças, pode-se orientar à mãe para dissolver os comprimidos de prednisona em água.

---

## Anticolinérgicos

Alguns atuam bloqueando os impulsos colinérgicos parassimpáticos no receptor, aliviando o broncoespasmo. Podem ser usados em casos de ineficácia dos  $\beta$ -agonistas inalados, ou ainda quando a tosse é forte. Entretanto não devem ser usados para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo em que a

Sua ação broncodilatadora é inferior à dos  $\beta_2$ -agonistas.

Na asma aguda grave, têm efeito adicional aos  $\beta_2$ -agonistas com comprovada relação custo-efetividade.<sup>3</sup> No entanto, uma única inalação com anticolinérgico associado  $\beta_2$ -agonista não é suficiente para o tratamento das crises graves de asma. Constatou-se que, nestes casos, a

realização de múltiplas inalações de anticolinérgicos com  $\beta_2$ -agonistas parece ser segura, melhora a função pulmonar e evitaria a hospitalização de 1 em cada 12 pacientes tratados<sup>16</sup>.

O anticolinérgico que consta na REMUME e está disponível para a rede municipal é o brometo de ipratrópio 0,025% sol.

Situação	Quadro 3 - Manejo da asma	
	Medicamentos	Observações
Nas crises nos serviços municipais de saúde	Broncodilatador de ação rápida: fenoterol 5 mg/mL aerossol, inalação oral, 0,2 a 0,4 mg repetida a cada 10 a 30 minutos, se necessário. Nas crises graves, pode-se associar à inalação com fenoterol o brometo de ipratrópio 0,5 mg para adultos (20 gotas) e 0,125 a 0,25 mg para crianças (5 a 10 gotas) <sup>3</sup> . Nas crises que não respondem bem ao broncodilatador, pode-se associar prednisona, 1 a 2 mg/kg, máximo de 40 a 60 mg, por via oral no serviço e depois em casa por 5 a 7 dias. <sup>3</sup>	Após o controle da crise, o broncodilatador de ação rápida pode ser usado por via oral, quando o medicamento por via inalatória não estiver disponível. Salbutamol: 0,15 mg/Kg/dose, máximo de 2 mg/dose (solução oral 0,4 mg/mL) e aerossol oral 100 mcg, via oral, de 8-8 horas por 5 a 7 dias <sup>17</sup> .
Na Asma Persistente, fora das crises	Dipropionato de beclometasona 250 mcg aerossol oral - 500 mcg/dia em crianças e 500 a 750 mcg em adultos. No geral duas vezes ao dia. De acordo com a gravidade da asma, também pode ser associado ao glicocorticoide inalatório um broncodilatador de longa duração ( $\beta_2$ -agonista inalatório de longa duração ou teofilina de liberação prolongada) - (budesonida/formoterol 200/12 mcg, 400/12 mcg ou dipropionato de beclometasona 250 mcg/teofilina 100 mg comprimidos, 100 a 400 mg (adultos) e 16 a 24 mg/Kg/dia (crianças) divididas de 12/12 horas <sup>9,18</sup> .	Deve-se iniciar o tratamento de acordo com a classificação da gravidade da asma. Uma vez obtido o controle por período aproximado de 3 a 6 meses, as doses podem ser reduzidas, com a monitorização do paciente. A redução das doses de glicocorticóides inalatórios é apropriada se o paciente alcançou estabilidade, indicada por sintomas esporádicos, normalização da função pulmonar e uso ocasional de $\beta_2$ -agonistas para alívio <sup>3</sup> .

#### Referências bibliográficas

1. TIERNEY JR, Lawrence M; McPHEE, Stephen J; PAPADAKIS, Maxine A (editors). Current Medical Diagnosis & Treatment 2002. United States of America: McGraw-Hill, 2002, p. 278.
2. FITERMAN, J; PEREIRA, CAC (editores). Projeto Diretrizes. Diagnóstico e tratamento da asma brônquica. AMB & CFM. Elaboração final em 28 de agosto de 2001. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/016.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/016.pdf). Acesso em 19 ago 2005.
3. FRITSCHER, Carlos Cezar; SOLÉ, Dirceu; ROSÁRIO, Nelson (Coords). III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma 2002. J Pneumol 28(Supl 1): S1-S51, 2002.
4. CEInfo/SMS-SP. PRO-AIM. Mortalidade no município de São Paulo. Ano 2005 (dados 1º semestre de 2005 atualizados em 25/07/05).
5. KOROLKOVAS, Andrejus. Dicionário Terapêutico Guanabara. Edição 2002/2003. Antiasmáticos. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002.
6. WALTERS, EH; WALTERS, JAE; GIBSON, PW. Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
7. WALTERS, EH; WALTERS, J; GIBSON, P; JONES, PW. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002.
8. CAMARGO, CA Jr; SPOONER, CH; ROWE, BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
9. SHAH, L; WILSON, AJ; GIBSON, PG; COUGHLAN, J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
10. PARAMESWARAN, K; BELDA, JRBH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS nº 12, de 12 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Asma Grave. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do\\_a06\\_0](http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_a06_0)
12. ADAMS, N; BESTALL, JM; JONES, PW. Inhaled beclomethasone versus budesonide for chronic asthma. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
13. POWELL, H; GIBSON, PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. In: The Library Cochrane, Issue 2, 2005.
14. ADAMS, N; BESTALL, J; JONES, P. Inhaled beclomethasone at different doses for chronic asthma. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
15. ADAMS, N; BESTALL, J; JONES, PW. Inhaled budesonide for chronic asthma in children and adults. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
16. PLOTNICK, LH; DUCHARME, FM. Combined inhaled anticholinergics and beta-2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Asma e rinite. Linhas de conduta em atenção básica. Brasília: Editora MS, 2004.
18. TIERNEY JR, Lawrence M; McPHEE, Stephen J; PAPADAKIS, Maxine A (editors). Current Medical Diagnosis & Treatment 2002. United States of America: McGraw-Hill, 2002, p. 282-3.

**Redação:** Fabiola Sulpino Vieira, farmacêutica, SMS-SP

**Colaboração:** Dirce Cruz Marques, Sandra Aparecida Jeremias e Chizuru Minami Yokaichiya, farmacêuticas, SMS-SP.

**Revisão técnica:** Dra. Sandra Maria Callioli Zuccolotto, médica pediatra, SMS-SP.

**Diagramação:** Andréa Stutz e Gustavo Negreira.