

Estado da arte na terapêutica farmacológica da Asma e da DPOC – a perspetiva do farmacêutico

State of the art in pharmacological therapy of Asthma and COPD - the pharmacist's perspective

Castel-Branco M.M.¹, Figueiredo I.V.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

As doenças respiratórias crónicas atingem 40% da população portuguesa (asma 10%, rinite 25% e DPOC 14,2% das pessoas com mais de 40 anos) e são uma das principais causas de morbimortalidade em Portugal. Para além de um regime terapêutico adequado, as orientações internacionais apontam para a necessidade da educação e monitorização contínua do doente, de tal modo que só se passe para um degrau terapêutico superior quando se tiver a certeza de que a adesão à terapêutica e a utilização dos inaladores são as adequadas. O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde de proximidade que pode assumir, integrado na equipa de saúde, o acompanhamento destes doentes, fazendo a “ponte” entre o doente que utiliza os medicamentos e o médico que os prescreve.

Palavras-Chave: asma, dispositivos inalatórios, DPOC, farmacêutico comunitário, terapêutica farmacológica.

ABSTRACT

Chronic respiratory diseases affect 40% of Portuguese population (asthma 10%, rhinitis 25% and COPD 14.2% of people over 40 years) and are one of the main causes of morbidity and mortality in Portugal. In addition to an adequate therapeutic regimen, international guidelines point to the need for continuous education and monitoring of the patient, so that only a higher therapeutic step can be taken when it is certain that compliance with the therapy and the use of the inhalers are adequate. The community pharmacist is the local health professional who can take part in the health team to accompany these patients, bridging the gap between the patient who uses the medicines and the doctor who prescribes them.

Keywords: asthma, inhaler devices, COPD, Community pharmacist, pharmacological therapy.

¹ Laboratório de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde, Coimbra, Portugal.

Autores para correspondência: Margarida Castel-Branco e Isabel Vitória Figueiredo. Farmácia da Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra. Tel. 239 488400; mmcb@ci.uc.pt; isabel.vitoria@netcabo.pt

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: ASMA E DPOC

A asma, a rinite alérgica e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são as doenças respiratórias crónicas mais comuns, representando um dos maiores problemas de saúde dos nossos dias. Para além do mais a sua prevalência tem aumentado. Afetam a qualidade de vida e podem provocar incapacidade, causando um grande impacto económico e social. As limitações físicas, emocionais e intelectuais que surgem com estas doenças, com consequências na vida do doente e da sua família, podem gerar grande sofrimento humano.

As doenças respiratórias continuam a ser uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em Portugal. As doenças respiratórias crónicas atingem 40% da população portuguesa: asma 10%, rinite 25% e DPOC 14,2% das pessoas com mais de 40 anos. A situação em Portugal revela duas realidades preocupantes: por um lado, o desconhecimento de muitos indivíduos em relação à sua doença (particularmente a DPOC), o que implica que não estejam a ser devidamente tratados; por outro lado, um número, por vezes significativo, de pessoas sujeitas a terapêutica que não têm a doença controlada nem aparentam o tal bem-estar físico, mental e social que define saúde no seu sentido mais lato.

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias respiratórias que afeta pessoas de todas as idades em todas as partes do mundo. Caracteriza-se por uma hiperreatividade brônquica a determinados estímulos conducente a episódios recorrentes de dispneia sibilante, tosse (predominantemente no-

turna ou matinal) e aperto torácico. Normalmente verifica-se obstrução do fluxo aéreo, obstrução essa que é reversível, espontaneamente ou após tratamento. Estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas sofram de asma em todo o planeta. Os custos económicos globais associados à asma são relevantes, tanto os custos diretos – medicamentos, hospitalizações, recursos humanos – como os custos indiretos – absentismo escolar ou laboral, diminuição da qualidade de vida, morte prematura. Contudo, esses custos estão em estreita ligação com o nível individual atingido no controlo da doença, na medida em que quanto maior for esse controlo menor será o número de exacerbações, situações essas que, sendo graves, exigem uma intervenção mais especializada, muitas vezes envolvendo internamento hospitalar. Deste modo, a asma assume-se como um problema real de saúde pública, onde começa a ser evidente que *tratar* custa menos do que *não tratar*. A DPOC, sendo também uma doença das vias respiratórias, tem como característica principal uma obstrução persistente não completamente reversível do fluxo aéreo, obstrução essa progressiva e associada a uma resposta inflamatória pulmonar anormal às partículas tóxicas e aos gases. Na sua origem pode estar uma bronquite crónica (obstrução aérea) e/ou um enfisema pulmonar (destruição alveolar), sendo a DPOC uma mistura de ambas com maior ou menor contribuição de cada uma delas. Para além dos efeitos respiratórios propriamente ditos – dispneia de esforço, tosse crónica, expectoração – que se traduzem numa diminuição dos débitos expiratórios, na DPOC encontram-se

também efeitos extrapulmonares – perda de peso, desordens nutricionais, disfunção músculo-esquelética – que conduzem a comorbilidades que podem diminuir bastante a qualidade de vida destes doentes. Estes efeitos transformam a DPOC numa doença sistémica. O tabaco é o maior fator de risco conhecido para esta doença, estimando-se que 20% das situações de DPOC ocorram em fumadores. À medida que a idade aumenta a prevalência da DPOC também aumenta. Estima-se que cerca de 25% dos indivíduos com mais de 40 anos tenham algum grau de limitação do fluxo aéreo. A prevalência da DPOC depende muito de fatores ambientais, uma vez que para esta patologia são conhecidos vários fatores de risco, tais como o fumo do tabaco, a poluição atmosférica, o ambiente profissional e o estado nutricional, para além da maior ou menor suscetibilidade às infeções respiratórias e à hiperreatividade brônquica dos indivíduos. Os custos associados à DPOC são bastante elevados, principalmente à medida que a doença progride e vai exigindo, para além da medicação adequada ao estadió da doença, cuidados médicos acrescidos e terapêutica não farmacológica, tal como reabilitação respiratória, oxigenoterapia de longa duração, assistência ventilatória e cirurgia. A DPOC é, em muitos países, uma das principais causas de morte, estimando-se que em 2020 seja a 3^a causa de morte em todo o mundo.

ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS POR VIA INALATÓRIA

A via de eleição para a administração de fármacos na asma e na DPOC é a via inalatória. De facto, ao colocar o fármaco

diretamente nas vias aéreas e pulmões (local de ação), a via inalatória permite a utilização de doses mais baixas de fármacos, um início de ação mais rápido e menos efeitos adversos do que a via oral ou a via endovenosa (Figura 1).

No entanto, para que a terapêutica inalatória seja segura e eficaz, o produto tem de estar adequadamente formulado em aerossol (o que depende das características físico-químicas dos princípios ativos), o estado anatomofisiológico do aparelho respiratório tem de ser adequado (tanto ao nível da capacidade respiratória como do estado anatómico das vias respiratórias) e tem de haver uma correta utilização do dispositivo inalatório por parte do doente. O objetivo principal é sempre o de conseguir a máxima deposição de fármaco nas vias respiratórias mais distais com uma deposição mínima na cavidade orofaríngea, no estômago e nos alvéolos pulmonares.

Corticosteroides e broncodilatadores estão disponíveis no mercado numa grande variedade de sistemas de dispersão, que se podem classificar em inaladores pressurizados doseáveis (*pMDI – Pressurized Metered Dose Inhalers*), inaladores de pó seco (*DPI – Dry Powder Inhalers*) e inaladores de névoa suave (*SMI – Soft Mist Inhalers*). Todos eles são considerados dispositivos inalatórios simples, tendo cada categoria aspetos positivos e negativos. A deposição pulmonar do fármaco depende da dimensão das partículas, da técnica de inalação e do tipo de dispositivo inalatório. Da interação complexa entre estes três fatores resulta a necessidade de técnicas inalatórias diferentes para cada tipo de inalador, sendo crucial garantir a escolha do inalador mais ajustado a cada doente. Por exemplo, os doentes que

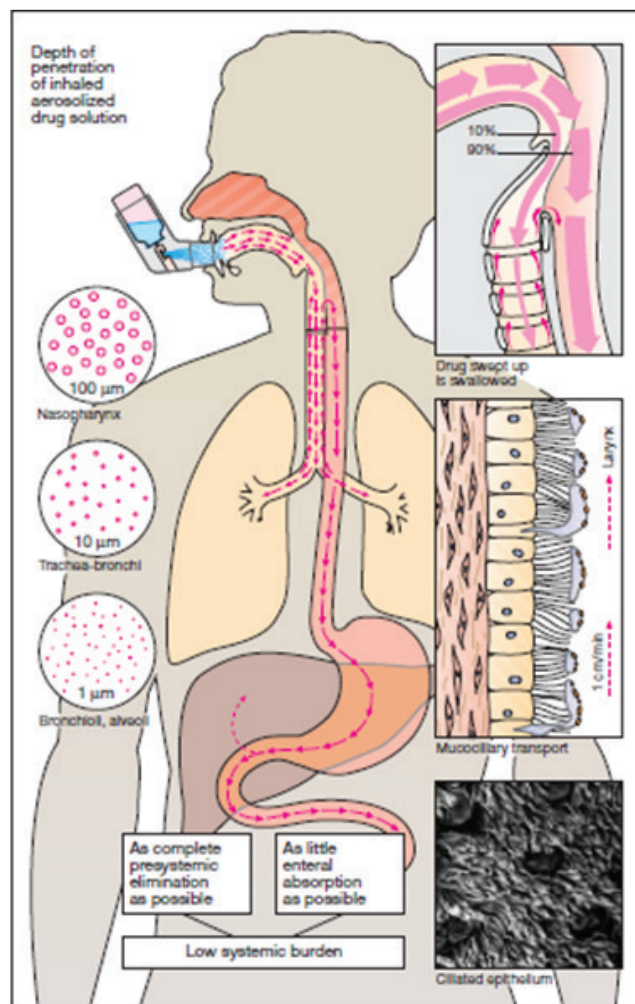


Figura 1 – Via inalatória (retirada do *Color Atlas of Pharmacology*, 2000).

usam pMDIs devem apresentar uma boa capacidade de coordenação mão-pulmão e inalar de forma lenta e profunda; contrariamente, os DPI exigem uma inalação mais rápida e não requerem capacidade de coordenação por parte do doente.

Tal como preconizado pelas *guidelines* internacionais é fundamental, para a otimização da terapêutica inalatória, o acompanhamento dos doentes por parte dos profissionais de saúde, fazendo parte integrante desse acompanhamento uma

revisão periódica da técnica inalatória. De facto, quando ao doente é prescrita pela primeira vez uma terapêutica inalatória, é preciso ensiná-lo a utilizar corretamente o dispositivo, mas muita da informação é perdida na agitação do ambiente hospitalar ou de uma primeira consulta com diagnóstico associado. Diversos estudos revelam que os doentes exibem, muitas vezes, técnicas inalatórias incorretas poucos dias após a sua aprendizagem inicial. Neste contexto, o farmacêutico comunitário

surge numa posição excelente para educar continuamente os doentes no que respeita ao uso dos inaladores, atendendo a que é o profissional de saúde com o qual os doentes se encontram cada vez que vão adquirir a sua medicação à farmácia. Depois do contacto com o farmacêutico é o momento do doente ficar a sós com o seu dispositivo, pelo que a intervenção educacional deste profissional se pode considerar determinante.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA ASMA

Assumindo-se a asma como uma doença inflamatória crónica das vias aéreas com crises mais ou menos exuberantes de hiperreatividade brônquica, a sua abordagem terapêutica passa por uma terapêutica de controlo e por uma terapêutica de alívio em situações de crise. A primeira consiste na toma diária de medicamentos com o objetivo de controlar a componente inflamatória da asma, sendo os corticosteroides por via inalatória os fármacos de eleição; a segunda baseia-se na toma de medicamentos em SOS com o objetivo de reverter rapidamente situações agudas de broncoconstrição, elegendo-se para o efeito os agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos de curta duração de ação, também com administração preferencial por via inalatória.

Terapêutica de controlo da asma

Corticosteroides inalados

Os corticosteroides são anti-inflamatórios potentes quando administrados em uso crónico. Uma vez na biofase, o corticosteroide forma o complexo fármaco-recetor no citoplasma da célula

e migra para o núcleo onde vai estimular ou bloquear diversos processos de transcrição genética, donde resulta a inibição da formação, libertação e atuação de diversos mediadores inflamatórios.

A potente ação anti-inflamatória desencadeada na mucosa brônquica previne a deterioração da função pulmonar, através da redução do edema (ao diminuir a permeabilidade vascular), da inibição da ativação e migração de células inflamatórias e da redução da secreção de muco pelas vias aéreas, para além de causar uma broncodilatação indireta, por aumento da sensibilidade dos recetores adrenérgicos beta-2 aos simpaticomiméticos. Naturalmente um mecanismo de ação deste tipo não permite a sua utilização em situações agudas de crises de asma, onde se pretende um efeito terapêutico em questão de segundos. A doença asmática apresenta, por conseguinte, uma redução dos sintomas, com melhoria da qualidade de vida e da função pulmonar, diminuição da hiperreatividade brônquica, redução da frequência e severidade das crises e redução da mortalidade. Apenas os doentes em situações de asma com acessos intermitentes muito espaçados poderão não recorrer à corticoterapia. A corticoterapia por via sistémica é reservada para situações graves de asma crónica ou de exacerbação aguda de asma e sempre que o controlo destas situações não é conseguido com a via inalatória ou pelo uso de broncodilatadores. Mas os corticosteroides, se por um lado são anti-inflamatórios muito potentes, por outro lado são responsáveis por um conjunto vasto de efeitos laterais, sendo alguns potencialmente graves. A grande vantagem na sua utilização na asma é a

possibilidade de recurso à via inalatória. Como já foi referido, se esta via for bem utilizada, a eficácia será máxima com efeitos sistémicos mínimos. Em doses moderadas e por períodos de tempo não demasiadamente prolongados os efeitos adversos da corticoterapia inalatória reduzir-se-ão a situações de disfonia, candidíase orofaríngea e, mais raramente, tosse irritativa. Estes efeitos podem ser minimizados ou mesmo evitados se, após cada administração por via inalatória, o doente lavar bem a boca com água, a fim de remover o excesso de fármaco que aí tenha ficado depositado. No que se refere às crianças, é de realçar que crianças a tomar corticosteroides inalados em doses elevadas durante um período de tempo prolongado experimentam uma redução na taxa de crescimento até aos dez anos, podendo essa redução continuar durante a adolescência e traduzir-se num atraso da puberdade, mas o indivíduo acaba por chegar à altura que estava geneticamente determinada. Se a toma dos corticosteroides for só por inalação, a perda de densidade mineral óssea não se faz sentir nas crianças, contrariamente ao que aconteceria se a toma fosse por via oral, onde o risco de fraturas aumenta muito. Também não parece que os corticosteroides inalados causem comportamentos hiperativos, agressividade, insónia ou desconcentração nas crianças, embora haja relatos de casos clínicos isolados. Candidíases orais ou aftas podem aparecer em crianças quando os corticosteroides inalados são tomados em doses altas e com curtos intervalos de tempo entre as doses e quando se está a tomar concomitantemente antibióticos. Como

corticosteroides a serem administrados por via inalatória temos a *beclometasona*, a *budesonida*, a *fluticasona* e a *mometasona*.

Antagonistas dos leucotrienos

Na terapêutica de controlo da asma poderão, contudo, utilizar-se outros grupos farmacológicos. Assim, se os corticosteroides por via inalatória – fármacos de 1ª linha que deverão ser introduzidos na terapêutica de forma continuada assim que for diagnosticada uma asma persistente – não estiverem a ser efetivos (por refratariedade, corticofobia ou incapacidade de utilização do dispositivo inalador), os antagonistas dos leucotrienos poderão ser usados em alternativa, sendo exclusivamente administrados por via oral. Estes fármacos estão também indicados, preferencialmente em associação com os corticosteroides, em situações de asma induzida pelo exercício, pela aspirina ou após exposição a um alérgeno (doentes com rinite), com particular destaque para a terapêutica em crianças. Para inibir a síntese de leucotrienos existe o zileuton, que atua por inibição da enzima 5-lipoxigenase, inibindo a produção quer dos cisteínil-leucotrienos quer do LTB₄, com ação quimiotáxica (não se encontra comercializado em Portugal); para inibir diretamente a ação dos leucotrienos existe o *montelucaste*, o *zafirlucaste* e o *pranlucaste* (este último também não se encontra comercializado em Portugal), antagonistas competitivos e seletivos do recetor dos leucotrienos CysLT-1 (aquele que medeia o broncoespasmo, a inflamação da parede e a quimiotaxia). O montelucaste tem a vantagem de só exigir uma toma diária e poder ser tomado independentemente das refeições (à

noite), ao contrário do zafirlucaste, que exige duas tomas diárias e tem de ser tomado 1 h antes ou 2 h após a refeição (a sua biodisponibilidade é reduzida em 40% com alimentos). Ambos só podem ser tomados por via oral (muito útil quando a via inalatória não pode ser usada). Apresentam uma forte ligação às proteínas plasmáticas (>99%) e são metabolizados pelo citocromo P-450, pelo que interagem com diversos outros fármacos. Com a administração dos antagonistas dos leucotrienos obtém-se então um efeito anti-inflamatório moderado, acompanhado de um ligeiro efeito broncodilatador, com prevenção da broncoconstrição induzida pelo exercício, pela aspirina ou por exposição a um alérgeno. A doença asmática apresenta, por conseguinte, uma redução dos sintomas, como o da tosse, e uma melhoria ligeira da função pulmonar, tornando-se as exacerbações da asma mais espaçadas. Note-se, contudo, que a resposta terapêutica a estes fármacos é muito variável, podendo dividir-se os doentes no grupo daqueles que respondem e no grupo daqueles que não respondem aos antagonistas dos leucotrienos. Estes fármacos são muito bem tolerados, sendo as cefaleias o seu principal efeito adverso.

Agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos de longa duração de ação inalados

Na terapêutica de controlo duma asma persistente moderada a grave deve fazer-se a associação, por via inalatória, do corticosteroide, na dose mais baixa eficaz, com um agonista adrenérgico beta-2 seletivo de longa duração de ação. Estes fármacos – *procaterol*, *salmeterol* e *formoterol* – não atuam na componente

inflamatória da asma mas contribuem para o controlo da doença asmática, particularmente com sintomatologia noturna, quando administrados em associação com corticosteroides por via inalatória. Atuam por estimulação dos recetores adrenérgicos beta-2 causando broncodilatação. A estimulação beta-2 também provoca um aumento da motilidade ciliar, que geralmente se encontra diminuída na asma e DPOC, e inibe a função de numerosas células inflamatórias, inibindo a libertação de mediadores inflamatórios e citocinas. Contudo, estas células são muito sensíveis à dessensibilização dos recetores, pelo que o efeito anti-inflamatório é praticamente nulo em terapêuticas crónicas. A associação inalatória corticosteroides + agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos de longa duração de ação é sinérgica e melhora a sintomatologia da asma, diminui a asma noturna, melhora a função pulmonar, previne o broncoespasmo induzido pelo exercício, diminui a necessidade de recorrência frequente aos broncodilatadores de SOS, reduz o número de exacerbações da asma, diminui o número de hospitalizações por crises asmáticas e permite o controlo clínico da doença mais rapidamente e com recurso a doses mais baixas de corticosteroides. Existem formulações para uso inalatório que já trazem os dois princípios ativos em combinação fixa, facilitando a vida ao doente e a sua adesão à terapêutica, bem como assegurando que o agonista adrenérgico beta-2 é sempre usado em associação com o corticosteroide. Os principais efeitos adversos dos agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos são a estimulação cardiovascular (taquicardia, palpitações, aumento do intervalo QT,

arritmias, isquemia do miocárdio por estimulação beta-1), tremores (estimulação beta-2), estimulação do SNC (ansiedade) e hipocaliemia (altas doses). Contudo, se a via usada for a via inalatória, os efeitos sistêmicos serão mínimos. Nas crianças, por vezes, tem de se recorrer ao xarope (procatamol), o que traz menor benefício terapêutico e menor tolerabilidade.

Em alternativa pode fazer-se a associação do corticosteroide com um antagonista dos leucotrienos, embora esta associação seja menos eficaz.

Metilxantinas

As metilxantinas – *teofilina*, *aminofilina* e *diprofilina* – atuam como broncodilatadores e, em doses baixas, como anti-inflamatórios modestos.

A administração crónica de teofilina sob a forma de comprimidos de libertação prolongada, isoladamente ou em associação, pode ser usada quando as restantes alternativas terapêuticas não permitirem atingir o controlo desejado da doença. O seu mecanismo de ação ocorre por inibição competitiva das fosfodiesterases, aumentando as concentrações intracelulares de AMP e GMP cíclicos e, conseqüentemente, aumentando a transdução de sinal por essas vias, e por inibição competitiva dos recetores da adenosina, um autoide e transmissor de múltiplas ações biológicas, entre as quais broncoconstrição e libertação de mediadores por parte dos mastócitos. Também parece atuar por ativação das desacetilases das histonas a nível nuclear, impedindo o “desenrolamento” do DNA e diminuindo a transcrição de múltiplos genes pró-inflamatórios,

tendo eventualmente uma ação sinérgica com os corticosteroides. O seu efeito terapêutico no controlo da asma e da DPOC deve-se principalmente à sua ação broncodilatadora, mas também à inibição da libertação de mediadores pelos mastócitos, à inibição do edema, ao aumento do transporte mucociliar, à melhoria da contractilidade do diafragma, à diminuição da fadiga dos músculos respiratórios e à estimulação dos centros respiratórios medulares. Só estão disponíveis por via oral.

Corticosteroides sistêmicos

Nas situações de asma persistente muito grave pode ter de se recorrer à corticoterapia oral de forma continuada. Por via sistémica os efeitos adversos dos corticosteroides englobam situações de imunossupressão, redução da densidade mineral óssea, fraqueza muscular, cataratas e glaucoma, alterações do ritmo cardíaco, distúrbios mentais, aumento de apetite, aumento da secreção gástrica, hiperglicemia, dislipidémias, diminuição da espessura da pele, edemas e hipertensão. Sempre que for preciso recorrer a corticosteroides sistêmicos devem-se selecionar os fármacos com maior ação glicocorticoide, menor ação mineralocorticoide e duração de ação curta a intermédia. Havendo necessidade de utilizar uma dose de manutenção de corticosteroides por via oral deve-se usar a dose eficaz mais baixa possível e, se possível, em dias alternados, a fim de reduzir ao máximo os efeitos adversos. Para administração por via sistémica existem a *metilprednisolona*, a *prednisolona*, a *prednisona* e o *deflazacorte*, podendo este último, que não apresenta ação mineralocorticoide, ser administrado

em gotas orais.

Anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumab)

Finalmente o *omalizumab* é um fármaco biológico indicado para doentes com níveis séricos de IgE elevados (20-700 UI/ml) – asma alérgica – e que não respondem aos corticosteroides por via inalatória. A terapêutica com anticorpos monoclonais faz-se exclusivamente em meio hospitalar, através de administração subcutânea de omalizumab cada 2 – 4 semanas, e só em situações de asma não controlada com a medicação convencional IgE mediada relacionada com um ou mais aeroalergenos. Trata-se de um anticorpo monoclonal recombinante humanizado contra a IgE: a IgE ligada ao omalizumab não se pode ligar aos seus recetores nos mastócitos e basófilos, o que permite prevenir a reação alérgica numa etapa muito inicial do processo. Como resultado, mesmo na presença do alérgeno, não ocorre ativação do mastócito e não há, conseqüentemente, libertação de histamina, triptase, LTC₄, PGD₂ e citocinas várias, responsáveis pela resposta alérgica. Os efeitos terapêuticos do omalizumab são uma redução dos sintomas, uma redução na medicação de SOS e menor número de exacerbações numa asma moderada a grave. O omalizumab está indicado para adultos e adolescentes >12 anos com asma alérgica moderada a severa, reduzindo a dependência dos corticosteroides e diminuindo a frequência das exacerbações.

Terapêutica de alívio da asma

Agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos de curta duração de ação inalados

Os agonistas adrenérgicos beta-2 sele-

tivos de curta duração de ação – *salbutamol e terbutalina* – são os fármacos de 1ª linha para a abordagem das crises de asma de grau ligeiro a moderado. Preferencialmente devem ser administrados por via inalatória. Atuam por estimulação dos recetores adrenérgicos beta-2 causando broncodilatação em poucos segundos.

Anticolinérgicos inalados

Na terapêutica de alívio da asma, os agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos de curta duração de ação poderão ser substituídos por fármacos anticolinérgicos, sempre que os primeiros estão contraindicados. É o caso do *brometo de ipratrópio*, que atua por antagonismo dos efeitos broncoconstritores da estimulação colinérgica (inibição do tónus vagal), provocando a dilatação das vias aéreas centrais de grande e de pequeno calibre. Usado por via inalatória, resulta numa fraca absorção sistémica e, por conseguinte, na ausência de reações adversas características dos anticolinérgicos. Contudo, pode provocar xerostomia e sabor desagradável. Os anticolinérgicos inalados não são aconselhados em crianças.

Aminofilina

A *aminofilina* é o sal etilenodiamínico da teofilina que, por ser mais solúvel, pode ser administrado por via intravenosa, estando reservada para o tratamento de crises asmáticas graves a nível hospitalar.

Corticosteroides sistémicos

A corticoterapia por via sistémica pode ser utilizada em situações de exacerbação aguda da asma sempre que o controlo destas situações não é conseguido

com a via inalatória ou pelo uso de broncodilatadores (administração oral num período de 3 a 7 dias).

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA DPOC

Sabendo-se que a cessação tabágica, caso se aplique, é a única medida comprovadamente eficaz para retardar a deterioração respiratória, e que a terapêutica não farmacológica – reabilitação respiratória, oxigenoterapia de longa duração, assistência ventilatória e cirurgia – tem um relevo especial na abordagem da DPOC, o objetivo da terapêutica farmacológica nesta doença, mais do que melhorar a função pulmonar do doente, será o de prevenir e controlar os seus sintomas, reduzir a frequência e a severidade das exacerbações e melhorar o estado geral de saúde do indivíduo e a sua tolerância ao exercício. Tal como na asma, também a terapêutica da DPOC terá de assumir duas formas distintas: terapêutica para a DPOC estável e terapêutica para a DPOC agudizada.

Terapêutica para a DPOC estável

A terapêutica para a DPOC estável consiste na toma de medicamentos ao longo do tempo com o objetivo de manter a doença sob controlo clínico.

Agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos inalados

Inicialmente os agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos de curta duração de ação são indicados para o alívio sintomático rápido e terapêutica de manutenção (4-6 h) e para a redução da falta de ar e aumento da tolerância ao exercício físico. Quando os sintomas são inadequadamente controlados com

broncodilatadores de ação curta, quando ocorrem duas ou mais agudizações por ano e para incrementar a tolerância ao exercício e a qualidade de vida, com redução da falta de ar e frequência das agudizações, utilizam-se os agonistas adrenérgicos beta-2 seletivos de longa duração de ação. O *indacaterol* é um agonista beta-adrenérgico de ultra-longa duração de ação que se tem revelado bastante eficaz e seguro em terapêuticas crónicas da DPOC.

Anticolinérgicos inalados

Os anticolinérgicos são indicados na terapêutica da DPOC estável para uso regular quando o aumento do tónus colinérgico é um componente importante na obstrução das vias aéreas. Têm efeito mais prolongado do que os agonistas beta-2 de ação curta e têm ação sinérgica com eles, sendo estas associações vantajosas na DPOC. Para além do *brometo de ipratrópio* estão indicados na DPOC o *brometo de tiotrópio*, o *brometo de aclidínio* e o *brometo de glicopirrónio*, este último de ultra-longa duração de ação.

Metilxantinas

As metilxantinas, por via oral, são indicadas na DPOC estável para controlo sintomático adicional (3ª linha).

Corticosteroides inalados

Os corticosteroides inalados são indicados na terapêutica da DPOC estável nos estadios III e IV, por via inalatória, conseguindo diminuir a incidência de exacerbações. O recurso à via oral pode ser necessário em exacerbações agudas. Normalmente surgem associados aos agonistas beta-adrenérgicos e em doses superiores às utilizadas na

terapêutica da asma.

Vacinas antigripais

As vacinas antigripais reduzem a doença grave e morte em 50% dos doentes com DPOC e as vacinas antipneumocócicas reduzem a probabilidade de pneumonia adquirida na comunidade.

Inibidor humano da alfa-1-proteinase

Em cerca de 1% das DPOC, causadas por uma deficiência genética em alfa-1-antitripsina, o tratamento passa pela administração do *inibidor humano da alfa-1-proteinase*, de administração exclusivamente hospitalar.

Inibidor da fosfodiesterase-4 (roflumilaste)

Finalmente o *roflumilaste*, de toma única diária, é indicado para o tratamento de manutenção da DPOC grave (FEV1 pós-broncodilatador inferior a 50% do previsto) associada a bronquite crónica em doentes adultos com historial de exacerbações frequentes como complemento do tratamento broncodilatador. Sendo um inibidor da fosfodiesterase-4, reduz a inflamação através da inibição da degradação do AMPc intracelular.

Terapêutica para a DPOC agudizada

A terapêutica para a DPOC agudizada baseia-se na toma adicional de medicamentos para reverter situações de infeção – antibióticos – e diminuir a viscosidade das secreções – mucolíticos.

Antibióticos

Os antibióticos são recomendados em doentes com aumento da dispneia, aumento do volume de expectoração e aumento da purulência da expectoração,

ou só com dois destes sintomas cardinais, desde que um deles seja o aumento da purulência da expectoração. Também se deve recorrer à antibioterapia sempre que uma exacerbação grave da DPOC exija ventilação mecânica. Crê-se que 50% das agudizações da DPOC sejam originadas por infeções bacterianas.

Mucolíticos

Sempre que o muco se altere química ou fisicamente pode ser indicado recorrer a mucolíticos, acompanhados de uma boa hidratação (exceto doentes cardíacos e renais). Estes fármacos são indicados devido à presença de hipersecreção brônquica de muco e à deficiente eliminação de secreções. Atuam por diminuição da viscosidade das secreções, rompendo as ligações sulfuradas das mucoproteínas, sem aumentar o volume das secreções. São fluidificantes específicos. A *acetilcisteína* pode provocar náuseas e vômitos, enquanto que o *ambroxol* pode causar fadiga, boca seca, rinorreia, obstipação e dermatite de contacto.

O FARMACÊUTICO E O DOENTE COM ASMA OU DPOC

Seja qual for o regime terapêutico selecionado, é importante salientar que as orientações internacionais apontam para a necessidade da educação e monitorização contínua do doente, em qualquer estadió da doença respiratória, de tal modo que só se passe para um grau terapêutico superior quando se tiver a certeza de que a adesão à terapêutica e a utilização dos inaladores são as adequadas (e que, por conseguinte, não são esses os motivos do não controlo da doença). No caso da asma, dada a

natureza reversível da sintomatologia, deve passar-se para um degrau terapêutico inferior sempre que a doença se mantiver controlada por um período de tempo considerável.

O farmacêutico comunitário, conhecendo bem a fisiopatologia destas doenças e a respetiva abordagem terapêutica, é o profissional de saúde de proximidade que pode assumir, integrado na equipa de saúde, o acompanhamento destes doentes, fazendo a “ponte” entre o doente que utiliza os medicamentos e o médico que os prescreve.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordeiro, M. Terapêutica Inalatória:

Princípios, Técnica de Inalação e Dispositivos Inalatórios. Lusididacta, 2014.

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Disponível em <http://www.goldcopd.com/>

3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em <http://www.ginasthma.com/>

4. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th Ed., 2011.

5. Lüllmann, H. et al. Color Atlas of Pharmacology. 2nd Ed. Stuttgart - NY: Thieme, 2000. p. 15.

6. Observatório Nacional das Doenças Respiratórias 2016.