FARMACOTERAPIA DAS DOENÇAS PULMONARES (ASMA, DPOC E BRONQUITE):

* Mecanismos de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica:

 A doença pulmonar obstrutiva crônica envolve a inflamação do trato respiratório com um padrão que difere da asma. Na DPOC, há uma predominância de neutrófilos, macrófagos e linfócitos T citotóxicos (células Tc1). A inflamação afeta predominantemente as pequenas vias respiratórias, resultando em estreitamento progressivo das vias respiratórias pequenas e fibrose (bronquiolite obstrutiva crônica) e destruição do parênquima pulmonar com destruição das paredes alveolares (efisema). Essas alterações patológicas resultam em fechamento das vias respiratórias na expiração, levando ao aprisionamento de ar e hiperinsuflação, particularmente ao esforço (hiperinsuflação dinâmica). Isso explica a falta de ar ao esforço e a limitação de exercícios que são sintomas típicos da DPOC.

 Os broncodilatadores reduzem o aprisionamento de ar dilatando as vias respiratórias periféricas e são base no tratamento da DPOC. Ao contrário da asma, a obstrução do fluxo aéreo na DPOC tende a ser progressiva. A inflamação no pulmão periférico de pacientes com DPOC é mediada por vários mediadores inflamatórios e citocinas, embora o padrão de mediadores seja diferente do da asma. Em contraste acentuado com a asma, a inflamação em pacientes com DPOC é amplamente resistente a corticosteroides, e atualmente não há tratamentos anti-inflamatórios eficazes para esta doença. Além de doença pulmonar, muitos pacientes com DPOC têm manifestações sistêmicas (perda de massa músculo esquelética, perda de peso, depressão, osteoporose, anemia) e doenças comórbidas (doença cardíaca isquêmica, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes). Ainda não se sabe se estas doenças são causadas por transbordamento de mediadores inflamatórios a partir do pulmão ou devido à existência de mecanismos comuns causais (como tabagismo), mas pode ser importante tratar os componentes sistêmicos no tratamento global da DPOC.

* Mecanismos da ASMA:

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias caracterizada pela ativação de mastócitos, infiltração de eosinófilos e linfócitos T auxiliares 2 (T H2). A ativação de mastócitos por alergênios e estímulos físicos libera mediadores broncoconstritores, como a histamina, leucotrieno D4 e prostaglandina D2, que causam broncoconstricção, vazamento microvascular e exsudação plasmática. O aumento do número de mastócitos no músculo liso das vias respiratórias é uma característica da asma. Muitos dos sintomas da asma são causados pela contração do músculo liso das vias respiratórias e, portanto, os broncodilatadores são importantes como aliviadores dos sintomas. Não se sabe se o músculo liso das vias respiratórias é intrinsecamente anormal na asma, mas um aumento da contratilidade do músculo liso das vias respiratórias pode contribuir para a hiper-responsividade das vias respiratórias, a marca fisiológica da asma. O mecanismo de inflamação crônica na asma ainda não é bem compreendido. Pode ser inicialmente estimulado pela exposição a alergênios, mas parece tornar-se autônoma, de maneira que a asma é essencialmente incurável. A inflamação pode ser orquestrada pelas células dendríticas que regulam as células T H2 que provocam inflamação eosinofílica e também formação de IgE por linfócitos B. O epitélio das vias respiratórias desempenha um papel importante através da liberação de vários mediadores inflamatórios e através da liberação de fatores de crescimento, numa tentativa de reparar os danos causados pela inflamação. O processo inflamatório na asma é mediado através da liberação de mais de 100 mediadores inflamatórios. Redes complexas de citocinas, como quimiocinas e fatores de crescimento, desempenham um papel importante na orquestração do processo inflamatório. A inflamação crônica pode levar a mudanças estruturais nas vias respiratórias, como aumento do número e tamanho das células do músculo liso das vias respiratórias, vasos sanguíneos e células secretoras de muco. Uma característica histológica típica da asma é a deposição de colágeno (fibrose) abaixo da membrana basal do epitélio das vias respiratórias. Isto parece ser resultado de inflamação eosinofilica e é encontrado até mesmo no início dos sintomas de asma. A inflamação complexa da asma é suprimida por corticosteroides na maioria dos pacientes, mas mesmo se a asma for bem controlada, a inflamação e os sintomas retornam se os corticosteroides forem descontinuados. A asma geralmente começa no início da infância, pode desaparecer durante a adolescência e reaparecer, na idade adulta. E caracterizada por obstrução variável do fluxo aéreo e, tipicamente, apresenta uma boa resposta terapêutica a broncodilatadores e corticosteroides. A gravidade da asma em geral não muda, de maneira que os pacientes com asma leve raramente evoluem para asma grave e pacientes com asma grave geralmente a têm desde o início, embora alguns pacientes, particularmente com asma de início tardio, apresentem uma perda progressiva da função pulmonar como pacientes com DPOC. Os pacientes com asma grave podem ter um padrão de inflamação mais semelhante à DPOC e são caracterizados por reduzida capacidade de resposta aos corticosteroides.

* Vias de Distribuição para os pulmões:
* Via Inalatória:

Modo preferido de distribuição de muitos fármacos, om efeito direto sobre as vias respiratórias, particularmente para ASMA e DPOC. A grande vantagem da inalação é a distribuição do fármaco para as vias respiratórias, em doses que sejam eficazes com um risco muito menor de efeitos colaterais sistêmicos.

* Via Oral:

A dose oral é muito maior do que a dose inalada para se obter o mesmo feito, de maneira que efeitos colaterais sistêmicos são mais comuns. A teofilina é ineficaz por via inalatória, portanto, deve ser administrada de maneira sistêmica e os corticosteroides podem ser administrados por via oral para doenças do parênquima pulmonar.

* Via Parenteral:

Essa via deve ser reservada para pacientes gravemente doentes que sejam incapazes de absorver fármacos pelo TGI. Efeitos colaterais sistêmicos frequentes devido às altas concentrações plasmáticas.

* Broncodilatadores:
* **Agonistas β2-Adrenérgicos:**
1. Modo de Ação:

A ocupação de β2 receptores por agonistas resulta na ativação da via Gs-adenililciclase-AMPc-PKA, resultando em eventos fosforilativos que levam ao relaxamento da musculatura lisa brônquica. Os β agonistas produzem broncodilatação por estimular diretamente receptores β2 no músculo liso das vias respiratórias, há também uma redução rápida na resistência das vias respiratórias. Os β2 agonistas atuam como antagonistas funcionais e como broncoconstrição inversa independentemente do agente contrátil. Esta é uma propriedade importante para o tratamento da asma, porque muitos mecanismos broncoconstritores (neurotransmissores e mediadores) provavelmente são contributivos. Na DPOC, é provável que o principal mecanismo de ação seja a redução da broncocontrição neural colinérgica.

Os agonistas β2 podem causar broncodilatação não só através de uma ação direta sobre o músculo liso das vias respiratórias, mas também indiretamente inibindo a liberação de mediadores broncoconstritores de células infamatórias e de neurotransmissores brococonstritores dos nervos das vias respiratórias. Estes mecanismos incluem:

- Prevenção da liberação do mediador a partir de mastócitos humanos pulmonares isolados;

- Prevenção de vazamento microvascular e, assim, desenvolvimento de edema da mucosa brônquica após exposição a mediadores, histamina e o leucotrieno D4;

- Amento da secreção de muco das glândulas submucosas e transporte de íons através do epitélio das vias respiratórias, esses feitos podem aumentar a depuração mucociliar e, assim, reverter a depuração defeituosa que existe na ASMA;

- Redução na neurotransmissão nas vias respiratórias em nervos colinérgicos humanos por uma ação nos receptores β2 pré-sinápticos para inibir a liberação de acetilcolina. Isso pode contribuir para seu efeito broncodilatador, reduzindo a broncoconstrição colinérgica reflexa.

1. Uso Clínico:

- Agonistas β2 de curta duração:

São os broncodilatadores mais amplamente utilizados e eficazes no tratamento da asma devido ao seu antagonismo funcional da broncoconstrição. Quando inalados de pMDI (inalador dosimetrado pressurizado convencional) ou IPS (inalador de pó seco), eles são convenientes, fáceis de utilizar, de início rápido e sem grandes efeitos colaterais sistêmicos. Além de seu efeito broncodilatador agudo, estes agentes são eficazes na proteção contra vários desafios, como exercício, ar frio e alergênicos. Os β2 agonistas de curta ação são os broncodilatadores escolhidos no tratamento da asma aguda grave. A via nebulizada de administração é mais fácil e mais segura que a administração intravenosa e com a mesma eficácia. A inalação é preferível à administração oral devido aos menores efeitos colaterais sistêmicos, e a inalação pode ser mais eficaz. Os β2 agonistas inalatórios de curta duração, devem ser usados “conforme necessário” por sintomas e não em base regular no tratamento de asma leve; maior utilização indica necessidade de mais terapia anti-inflamatória.

Fármacos em uso clínico:

Salbutamol (albuterol), Levalbuterol, Metaproterenol, Terbutalina; e os não disponíveis nos EUA; Fenoterol, Tulobuterol, Rimiterol e Pirbuterol.

- β2-Agonistas Inalatórios de Longa Ação:

Comprovou-se que os β2-agonistas inalatórios de longa ação (LABA) salmeterol, formoterol e arformoterol são um avanço significativo no tratamento da asma e da DPOC. Estes fármacos têm ação broncodilatadora de mais 12 h e também protegem contra broncoconstrição por um período semelhante. Eles melhoram o controle da asma (quando administrados 2 vezes/ dia) em comparação ao tratamento regular com β2-agonistas de ação curta (4-6 vezes/ dia). Não foi encontrada nenhuma diferença clínica significativa entre o salmeterol e o formoterol no tratamento de pacientes com asma grave. Na DPOC, LABA são broncodilatadores eficazes que podem ser usados isoladamente ou em combinação com anticolinérgicos ou CEI. Os LABA melhoram os sintomas e exercem a tolerância reduzindo tanto o aprisionamento de ar como as exacerbações. Em pacientes com asma, LABA nunca devem ser usados isoladamente, porque eles não tratam a inflamação crônica subjacente; em vez disso, os LABA devem ser sempre usados em combinação com CEI.

1. Efeitos Colaterais:

- Tremor muscular (efeito direto sobre os receptores β2 do músculo esquelético);

- Taquicardia (efeito direto sobre β2 receptores atriais, efeito reflexo do aumento da vasodilatação periférica via β2 receptores);

- Hipopotassemia (efeito β2direto sobre a receptação de k+ do músculo esquelético);

- Inquietação;

- Hipoxemia (aumento do desequilíbrio V/Q causado por reversão da vasoconstrição pulmonar hipóxica).

* **Metilxantinas:**
1. Mecanismo de Ação:

Os mecanismos de ação da teofilina ainda são incertos. Além de sua ação broncodilatadora, a teofilina tem muitos efeitos não broncodilatadores que podem ser relevantes sobre seus efeitos na asma e DPOC. No entanto, muitos desses efeitos são observados apenas em altas concentrações que excedem a faixa terapêutica. Vários mecanismos moleculares de ação têm sido propostos:

- *Inibição das Fosfodiesterases.* A teofilina é um inibidor de PDE não seletivo. A inibição de PDE e a elevação concomitante de AMPc celular e monofosfato de guanosina (GMPc) quase certamente é responsável pela ação broncodilatadora da teofilina.

- *Antagonismo do Receptor de Adenosina:* A teofilina antagoniza receptores de adenosina em concentrações terapêuticas. A adenosina causa bronconstrição nas vias respiratórias de pacientes asmáticos através da liberação de histamina e leucotrienos.

- *Liberação de Interleucina 10:* A IL-10 tem um amplo espectro de efeitos anti-inflamatórios, e há evidências que sua secreção é reduzida na asma. A liberação de IL-10 é aumentada pela teofilina.

-*Efeitos sobre a Transcrição dos Genes:* A teofilina impede a translocação do fator de transcrição pró-inflamatório NF-kB no núcleo, reduzindo potencialmente a expressão de genes inflamatórios na asma e DPOC.

- *Efeitos sobre Apoptose:* A sobrevida prolongada de granulócitos devido a redução da apoptose pode ser importante na perpetuação da inflamação crônica na asma (eosinófilos) e DPOC (neutrófilos). A teofilina promove a apoptose nos eosinófilos e neutrófilos.

- *Ativação de Histona Desacetilase:* O recrutamento de estona desacetilase 2 (HDAC2) por receptores de glicocorticoides desliga genes inflamatórios. Concentrações terapêuticas de teofilina ativam HDAC, aumentando assim os efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides.

1. **Farmacocinética e Metabolismo:**

Há uma estreita relação entre a melhora da função das vias respiratórias e a concentração sérica de teofilina. Abaixo de 10 mg/L, os efeitos terapêuticos em termos de broncodilatação são pequenos; acima de 20 mg/L os beneficios adicionais são superados pelos efeitos colaterais, de modo que a faixa terapêutica era geralmente considerada como sendo de 10-20 mg/L (55-110 µM). Mesmo dentro dessa faixa, a toxicidade pode ser observada, tornando a teofilina um fármaco difícil de usar. No entanto, estudos recentes sugerem que a teofilina tem efeito antiasma que não os de broncodilatação abaixo de 10 mg/L, de modo que a faixa terapêutica agora é tomada como sendo 5-15 mg/L. A dose de teofilina necessária para conferir essas concentrações terapêuticas varia entre os indivíduos, em grande parte devido a diferenças na depuração do fármaco. A teofilina é rápida e completamente absorvida, mas existem grandes variações interindividuais na depuração, devido a diferenças no metabolismo hepático. A teofilina é metabolizada no fígado, principalmente por CYP1A2, e sabe-se que um grande número de fatores influencia o metabolismo hepático da teofilina:

- Aumento da depuração é observado em crianças (1 a 16 anos de idade) e em fumantes de cigarro e maconha, devido à indução da CYP1A2. A administração concomitante de fenitoína, fenobarbital e rifampicina aumenta a atividade das CYP, especialmente CYP1A2, resultando no aumento da degradação metabólica, de modo que doses mais altas podem ser necessárias.

- Redução da depuração ocorre na doença hepática, pneumonia e insuficiência cardíaca; as doses devem ser reduzidas à metade e os níveis plasmáticos monitorados cuidadosamente. A diminuição da depuração também é observada com a coadministração de determinados fármacos, incluindo eritromicina, determinados antibióticos do grupo das quinolonas (ciprofloxacino, mas não ofloxacino), alopurinol, cimetidina (mas não ranitidina), fluvoxamina, o inibidor de 5 '-lipo-oxigenase zileutona e o antagonista do receptor de leucotrieno zafirlucaste, que interferem na função de CYP. Assim, se um paciente sob tratamento de manutenção com teofilina exige um curso de eritromicina, a dose de teofilina deve ser reduzida à metade. Infecções virais e vacinação também podem reduzir a depuração.

Devido a essas variações na depuração, a individualização da dosagem de teofilina é necessária e as concentrações plasmáticas devem ser medidas 4 h após a última dose com preparações de liberação lenta, quando o estado estacionário foi atingido. Não há variação circadiana significativa no metabolismo da teofilina, embora possa haver atraso na absorção à noite relacionada à postura de decúbito dorsal.

1. Preparações e Vias de Administração:

A aminofilina intravenosa tem sido utilizada há muitos anos no tratamento da asma aguda grave. A dose recomendada é de 6 mg/kg administradas por via intravenosa durante 20-30 min, seguida de uma dose de manutenção de 0,5 mg/kg por hora. Se o paciente já estiver tomando teofilina, ou existirem quaisquer fatores que reduzam a depuração, estas doses devem ser reduzidas à metade e o nível plasmático verificado com mais frequência. Os β2 agonistas nebulizados são agora preferidos sobre aminofilina intravenosa para exacerbações agudas de asma e DPOC. Comprimidos ou elixir de liberação imediata de teofilina, que são rapidamente absorvidos, conferem oscilações aos níveis plasmáticos, e não são recomendados. Várias preparações de liberação contínua estão agora disponíveis e são absorvidas a uma taxa constante e fornecem concentrações plasmáticas constantes durante um período de 12-24 h. Tanto a aminofilina como a teofilina de liberação lenta estão disponíveis e são igualmente eficazes (embora o componente etilenodiamina da aminofilina tenha sido implicado em reações alérgicas). Para o tratamento contínuo é necessária terapia duas vezes ao dia (aproximadamente 8 mg/kg 2 vezes/dia). Recentemente, preparações de 1 vez/dia ganharam popularidade. Para a asma noturna, uma única dose de teofilina de liberação lenta à noite muitas vezes é eficaz. Após as doses ideais serem determinadas, o monitoramento de rotina das concentrações plasmáticas geralmente não é necessário, a menos que haja suspeita de uma mudança na depuração ou surjam evidências de toxicidade.

1. Uso Clínico:

Em pacientes com asma aguda, a aminofilina intravenosa é menos eficaz do que nebulização com β2-agonistas e deve, portanto, ser reservada para aqueles pacientes que não respondem ou são intolerantes a β2-agonistas. A teofilina não deve ser adicionada rotineiramente para nebulização com β2-agonistas porque não aumenta a resposta ao broncodilatador e pode aumentar os seus efeitos colaterais. Na verdade, o papel da teofilina no tratamento contemporâneo da asma e DPOC tem sido questionado. No entanto, há boas evidências de que a teofilina pode proporcionar um efeito broncodilatador adicional, mesmo quando doses maximamente eficazes de β2-agonistas foram administradas. Assim, se broncodilatação adequada não for alcançada por um β2-agonista isoladamente, a teofilina pode ser adicionada à terapia de manutenção com benefícios. A adição de baixas doses de teofilina a uma dose alta ou baixa de CEI em pacientes que não estão adequadamente controlados proporciona um melhor controle dos sintomas e da função pulmonar do que dobrar a dose de esteroide inalatório, embora seja menos eficaz como uma terapia adjuvante em comparação com um LABA. A teofilina pode ser útil em pacientes com asma noturna, porque preparações de liberação lenta são capazes de fornecer concentrações terapêuticas durante a noite, embora seja menos eficaz do que um LABA. Estudos também documentaram os efeitos poupadores de esteroides da teofilina. Embora a teofilina seja menos eficaz do que um β2-agonista e corticosteroides, uma minoria de pacientes asmáticos parece obter benefício inesperado; mesmo pacientes sob tratamento com esteroides orais podem apresentar uma deterioração da função pulmonar quando a teofilina é retirada. A teofilina tem sido usada como um controlador no manejo da asma persistente leve, embora se observe menor eficácia do que com doses baixas de corticosteroides inalatórios. Embora LABA sejam mais eficazes como terapia adjuvante, a teofilina tem um custo consideravelmente menor e pode ser o único tratamento adjuvante acessível quando os custos da medicação são limitantes. A teofilina ainda é usada como broncodilatador na DPOC, mas anticolinérgicos inalatórios e β2 agonistas são preferidos. A teofilina tende a ser adicionada a esses broncodilatadores inalatórios em pacientes mais graves e demonstrou conferir melhora clínica adicional quando adicionado a um β2-agonista de longa ação. A aminofilina intravenosa é menos eficaz no tratamento de exacerbações agudas do que os β2-agonistas nebulizados e tem uma incidência muito maior de efeitos adversos. Como em pacientes asmáticos, os pacientes com DPOC grave deterioram quando a teofilina é retirada de seu esquema de tratamento. Uma vantagem teórica da teofilina é que sua administração sistêmica pode ter efeitos nas pequenas vias respiratórias, resultando em redução da hiperinfiação e, portanto, uma redução da dispneia.

1. Efeitos Colaterais:

Efeitos indesejáveis da teofilina geralmente estão relacionados com a concentração plasmática e tendem a ocorrer em CP>15 mg/L. Os efeitos colaterais mais comuns são cefaleia, náuseas e vômitos (devido à inibição de PDE4), desconforto abdominal e inquietação. Também pode haver aumento da secreção de ácido (devido à inibição da PDE) e diurese (devido à inibição de receptores de adenosina A1). A teofilina pode levar a distúrbios comportamentais e dificuldades de aprendizagem em crianças em idade escolar, embora seja difícil conceber controles adequados para tais estudos. Em altas concentrações, as arritmias cardíacas podem ocorrer como consequência de inibição de PDE3 cardíaco e antagonismo de receptores cardíacos A 1. Em concentrações muito elevadas, podem ocorrer convulsões devido a antagonismo do receptor central A 1. O uso de baixas doses de teofilina, visando concentrações plasmáticas de 50-10mg/L, em grande parte evita efeitos colaterais e interações medicamentosas e torna menos necessário monitorar as concentrações plasmáticas (a menos que seja para verificação de adesão ao tratamento).

1. Resumo e Futuros Progressos:

O uso da teofilina tem diminuído, em parte devido aos problemas com efeitos colaterais, mas principalmente porque uma terapia mais eficaz com CEI foi introduzida. A teofilina oral continua a ser um tratamento útil em alguns pacientes com asma difícil e parece ter efeitos além dos proporcionados por esteroides. As preparações com teofilina de liberação rápida são os únicos medicamentos antiasmáticos acessíveis em alguns países em desenvolvimento. Dados os efeitos anti-inflamatórios da teofilina, há uma forte justificativa científica para a combinação de baixa dose de teofilina com o CEI, particularmente em pacientes com asma mais grave e em pacientes com DPOC. Acrescentar uma dose baixa de teofilina proporciona melhor controle da asma do que dobrar a dose de CEI em pacientes não controlados, e é uma terapia adjuvante alternativa menos dispendiosa do que um LABA ou antileucotrieno. A teofilina reverte a resistência ao corticosteroide em células de DPOC, por meio da restauração de HDAC2 para níveis normais e acelera a recuperação de exacerbações agudas da DPOC através deste mecanismo. Na DPOC, a baixa dose de teofilina é o primeiro medicamento a demonstrar efeitos anti-inflamatórios evidentes; assim, a teofilina pode ter um papel na prevenção da progressão dessa doença.

* **Antagonistas Colinérgicos Antimuscarínicos:**
1. Mecanismo de Ação:

Estes agentes são os antagonistas competitivos da ligação de ACh receptores colinérgicos muscarínicos, portanto esses fármacos bloqueiam os efeitos de ACh endógena em receptores muscarínicos, incluindo o efeito constritor direto sobre o músculo liso brônquico mediado através da via MrGq-PLC-IPrCa2]+. Os efeitos da ACh sobre o sistema respiratório incluem não apenas broncoconstrição, mas também aumento da secreção traqueobrônquica e estimulação dos quimiorreceptores da carótida e corpos aórticos. Assim, pode-se esperar que os fármacos antimuscarínicos antagonizem estes efeitos da acetilcolina. A acetilcolina também pode ser liberada de outras células das vias respiratórias, incluindo células epiteliais. A síntese de acetilcolina nas células epiteliais é aumentada por estímulos inflamatórios (como TNF-a), que aumentam a expressão da colina acetiltransferase, que poderia contribuir para efeitos colinérgicos em doenças das vias respiratórias. Os receptores muscarínicos são expressos no músculo liso das pequenas vias respiratórias que não parecem ser inervadas por nervos colinérgicos; esses receptores podem ser um mecanismo de estreitamento colinérgico nas vias respiratórias periféricas que poderiam ser relevantes na DPOC, respondendo a ACh não neuronal localmente sintetizada. Observações sugeriram que os mecanismos colinérgicos podem estar por trás da hiper-responsividade das vias respiratórias e respostas broncoconstritoras agudas na asma, com a implicação de que fármacos anticolinérgicos seriam broncodilatadores eficazes. Esses fármacos podem conferir proteção contra estímulos provocatórios agudos pelo dióxido de enxofre, poeiras inertes, ar frio e fatores emocionais, mas são menos eficazes contra estímulos provocatórios antigênicos, esforço e nevoeiro. Isto não é surpreendente porque os fármacos anticolinérgicos inibem apenas a broncoconstrição reflexa mediada por ACh não têm efeito de bloqueio sobre os efeitos diretos dos mediadores inflamatórios, como a histamina e leucotrienos, no músculo liso brônquico. Além disso, antagonistas colinérgicos provavelmente têm pouco ou nenhum efeito sobre os mastócitos, vazamento microvascular ou resposta inflamatória crônica. Teoricamente, os anticolinérgicos podem reduzir a secreção de muco das vias respiratórias e reduzir a depuração do muco, mas isso geralmente não é observado em estudos clínicos.

1. Uso Clínico:

Em pacientes asmáticos, os fármacos anticolinérgicos são menos eficazes como broncodilatadores que os β2-agonistas e oferecem proteção menos eficaz contra estímulos provocatórios brônquicos. Esses fármacos podem ser mais eficazes em pacientes idosos com asma, em quem há um elemento fixo de obstrução das vias respiratórias. Os anticolinérgicos são atualmente utilizados como um broncodilatador adicional em pacientes asmáticos não controlados com um LABA. Fármacos anticolinérgicos nebulizados são eficazes na asma aguda grave, mas menos eficazes do que os β2-agonistas. No entanto, no tratamento agudo e crônico de asma, os medicamentos anticolinérgicos podem ter um efeito aditivo com os β2-agonistas e devem, portanto, ser considerados quando o controle da asma não é adequado com β2-agonistas nebulizados. Um antagonista muscarínico deve ser considerado quando há problemas com teofilina ou quando β2-agonistas inalados causam um tremor incômodo em pacientes idosos. Na DPOC, os fármacos anticolinérgicos podem ser tão eficazes quanto, ou até mesmo superiores, aos β2-agonistas. Seu efeito relativamente maior na DPOC do que na asma pode ser explicado por um efeito inibitório sobre o tônus vagal que, embora não necessariamente aumentado na DPOC, pode ser o único elemento reversível da obstrução das vias respiratórias. Os fármacos anticolinérgicos reduzem o aprisionamento de ar e melhoram a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC.

1. Escolhas Terapêuticas:

- O brometo de ipratrópio está disponível como um plDM e preparação nebulizada. O início da broncodilatação é relativamente lento e é geralmente máximo de 30-60 min após a inalação, mas pode persistir por 6-8 h. Geralmente é administrado por IDM 3-4 vezes/dia, de maneira regular, e não intermitentemente para alivio dos sintomas, tendo em vista seu início de ação lento.

- O brometo de oxitrópio (não disponível nos EUA) é um broncodilatador anticolinérgico quaternário semelhante ao brometo de ipratrópio em termos do bloqueio do receptor. Ele está disponível em doses mais elevadas por inalação e pode, portanto, ter um efeito mais prolongado. Assim, ele pode ser útil em alguns pacientes com asma noturna.

- Inaladores de combinação de um anticolinérgico e um β2-agonista, como ipratrópio/salbutamol são populares, especialmente entre os pacientes com DPOC. Vários estudos demonstraram efeitos aditivos destes dois fármacos, proporcionando assim uma vantagem sobre o aumento da dose de β2-agonista em pacientes que têm efeitos colaterais.

- O brometo de tiotrópio é um fármaco anticolinérgico de ação longa que é adequado para uma dosagem 1 vez/dia como um DPI ou através de um dispositivo mininebulizador de névoa suave (não disponível nos EUA). O tiotrópio liga-se a todos os subtipos de receptores muscarínicos, mas dissocia-se muito lentamente dos receptores M3 e M1.

1. Efeitos Adversos:

Geralmente são bem tolerados. Ao suspender os anticolinérgicos inalados, um pequeno aumento de rebote na responsividade das vias respiratórias tem sido descrito, mas a importância clínica disso é incerta. Os efeitos colaterais sistêmicos após brometo de ipratrópio e brometo de tiotrópio são incomuns durante o uso clínico normal, porque há pouca absorção sistêmica. Um efeito indesejado significativo é o sabor amargo desagradável do ipratrópio inalado, que pode contribuir para a baixa adesão. O brometo de ipratrópio nebulizado pode precipitar glaucoma em pacientes idosos devido a um efeito direto do fármaco nebulizado no olho. Isto pode ser evitado através de nebulização com um bocal, em vez de uma máscara facial. Ocasionalmente, pode ocorrer broncoconstrição com brometo de ipratrópio administrado por IDM. E possível que isso se deva ao bloqueio dos receptores M2 pré-juncionais nos nervos colinérgicos das vias respiratórias que normalmente inibem a liberação de acetilcolina. O tiotrópio provoca secura da boca em 10-15% dos pacientes, mas ela geralmente desaparece durante o tratamento continuado. Ocasionalmente, observa-se retenção urinária em pacientes idosos.

* Corticosteroides:
1. Mecanismo de Ação:

Os corticosteroides entram nas células alvo e ligam-se a receptores de glicocorticoides (RG) no citoplasma. Existe apenas um tipo de RG que liga corticosteroides e nenhuma evidência da existência de subtipos que podem mediar os diferentes aspectos da ação corticosteroide. O complexo esteroide-RG move-se para o núcleo, onde liga-se a sequências específicas nos elementos de determinados genes alvo, resultando em aumento (ou raramente, diminuição) da transcrição do gene, com subsequente aumento (ou diminuição) da síntese dos produtos do gene. RG também podem interagir com fatores de transcrição da proteína e moléculas coativadoras no núcleo e, assim, influenciar a síntese de determinadas proteínas, independentemente de qualquer interação direta com o DNA. A repressão de fatores de transcrição, tais como o ativador de proteína-I (AP-1) e NF-KB, provavelmente é responsável por muitos dos efeitos antiinflamatórios dos esteroides na asma. Em particular, os corticosteroides revertem o efeito de ativação destes fatores de transcrição pró-inflamatórios na acetilação das histonas recrutando HDAC2 de genes inflamatórios que foram ativadas através de acetilação de histonas associadas. Os RG são acetilados quando corticosteroides estão ligados e ligam-se ao DNA neste estado acetilado como dímeros, enquanto o RG acetilado tem de ser desacetilado por HDAC2 a fim de interagir com os genes inflamatórios e NF -KB. Podem haver mecanismos adicionais que também são importantes nas ações anti-inflamatórias dos corticosteroides. Os corticosteroides têm efeitos inibidores potentes sobre as vias de sinalização de MAP cinase através da indução de MKP-1, que pode inibir a expressão de múltiplos genes inflamatórios.

1. Efeitos anti-inflamatórios na asma:

Os mecanismos de ação dos corticosteroides na asma ainda são mal compreendidos, mas sua eficácia está mais relacionada com suas propriedades anti-inflamatórias. Os corticosteroides têm efeitos disseminados sobre a transcrição de genes, aumentando a transcrição de vários genes anti-inflamatórios e suprimindo a transcrição de muitos genes inflamatórios. Os esteroides têm efeitos inibitórios sobre muitas células inflamatórias e estruturais que são ativadas na asma e evitam o recrutamento de células inflamatórias nas vias respiratórias. De fato, em pacientes com asma leve a inflamação pode desaparecer completamente após esteroides inalados. Os esteroides inibem fortemente a formação de citocinas (p. ex., IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF-a. e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, GM-CSF) que são secretados na asma por linfócitos T, macrófagos e mastócitos. Os corticosteroides também diminuem a sobrevida dos eosinófilos através da indução de apoptose. Os corticosteroides inibem a expressão de múltiplos genes inflamatórios nas células epiteliais das vias respiratórias, provavelmente a ação mais importante do CEI na supressão da inflamação asmática. Os corticosteroides também previnem e revertem o aumento da permeabilidade vascular devido a mediadores inflamatórios em estudos em animais e pode, portanto, levar à resolução do edema das vias respiratórias. Os esteroides têm um efeito inibitório direto sobre a secreção da glicoproteína do muco das glândulas da submucosa das vias respiratórias. Os corticosteroides não têm efeito direto sobre as respostas contráteis do músculo liso das vias respiratórias; a melhora na função pulmonar após CEI é presumivelmente causada por um efeito sobre a inflamação crônica das vias respiratórias e hiperresponsividade das vias respiratórias. Os CEI têm efeitos anti-infiamatórios rápidos, que reduzem a hiper-responsividade das vias respiratórias e as concentrações de mediador inflamatório no escarro dentro de algumas horas. No entanto, pode levar várias semanas ou meses para atingir os efeitos máximos na hiper-responsividade das vias respiratórias, provavelmente refletindo a cicatrização lenta das vias respiratórias inflamadas lesionadas. É importante reconhecer que os corticosteroides suprimem a inflamação nas vias respiratórias, mas não curam a doença subjacente. Quando os esteroides são retirados há uma recorrência do mesmo grau de hiper-responsividade das vias respiratórias, embora, em pacientes com asma leve, possa levar vários meses para voltar.

1. Efeito sobre Responsividade β2-adrenérgica:

Os corticosteroides aumentam a responsividade β2-adrenérgica, mas não se sabe se isto é relevante para o seu efeito na asma. Os esteroides potencializam os efeitos dos β2-agonistas no músculo liso dos brônquios e evitam ou revertem a dessensibilização do receptor β nas vias respiratórias in vitro e in vivo. Em um nível molecular, os corticosteroides aumentam a transcrição do gene do receptor β2 no pulmão humano in vitro e na mucosa respiratória in vivo e também aumenta a estabilidade de seu RNA mensageiro. Os β2-agonistas também intensificam a ação de RG, resultando em aumento da translocação nuclear dos receptores de RG ligados e aumentando a ligação do RG ao DNA. Isto sugere que β2-agonistas e corticosteroides aumentam os efeitos benéficos uns dos outros no tratamento da asma.

1. Farmacocinética:

A farmacocinética dos corticosteroides inalados é importante em relação aos efeitos sistêmicos. A fração de esteroide que é inalada para os pulmões atua localmente na mucosa das vias respiratórias, mas pode ser absorvida a partir das vias respiratórias e da superfície alveolar. Assim, uma parte da dose inalada atinge a circulação sistêmica. Além disso, a fração de esteroide inalado que é depositada na orofaringe é engolida e absorvida pelo intestino. A fração absorvida pode ser metabolizada no figado (metabolismo de primeira passagem), antes de atingir a circulação sistêmica. O uso de uma câmara expansora reduz a deposição orofaríngea e, portanto, reduz a absorção sistêmica do CEI, embora este efeito seja mínimo em corticosteroides com um metabolismo de primeira passagem elevado. Enxaguar a boca e descartar o enxágue têm um efeito semelhante, e este procedimento deve ser usado com altas doses de inaladores esteroides de pó seco com os quais as câmaras expansoras não podem ser usadas.

- O diproprionato de beclometasona e a ciclesonida são prófármacos que liberam o corticosteroide ativo após o grupo éster ser clivado por esterases no pulmão.

- A ciclesonida está disponível como um IDM para a asma e como um spray nasal para rinite alérgica.

- Budesonida e propionato de fluticasona têm um maior metabolismo de primeira passagem do que o dipropionato de beclometasona e, portanto, menor probabilidade de produzir efeitos sistêmicos em altas doses inaladas.

* Vias de Administração e Dosagem:
1. Corticosteroides inalados na asma:

Os corticosteroides inalados são recomendados como terapia de primeira linha para todos os pacientes com asma persistente. Eles devem ser iniciados em qualquer paciente que precisa usar um inalatório β2-agonista para controle dos sintomas mais de duas vezes por semana. Eles são eficazes na asma leve, moderada e grave e em crianças, assim como em adultos. Embora se recomende que o CEI seja iniciado com uma dose relativamente alta para, em seguida, reduzi-la quando for atingido o controle, não há evidência de que isso seja mais eficaz do que começar com a dose de manutenção. Entretanto, alguns pacientes (com relativa resistência ao corticosteroide) podem beneficiar-se de doses mais elevadas (até 2.000 µg/dia). Para a maioria dos pacientes, o CEI deve ser usado 2 vezes/ dia, um esquema que melhora a adesão ao tratamento após o controle da asma ser atingido (o que pode requerer uma dosagem quatro vezes ao dia inicialmente ou um curso de esteroides por via oral, caso os sintomas sejam graves). Uma administração de uma vez ao dia de alguns esteroides (p. ex., budesonida, mometasona e ciclesonida) é eficaz quando doses de 400 µg são necessárias. Se uma dose > 800 µg/dia via IDMp é usada, um dispositivo expansor deve ser empregado para reduzir o risco de efeitos colaterais da orofaringe. O CEI pode ser usado em crianças da mesma forma que em adultos; em doses ≤ 400µg/dia, não há evidência de supressão de um crescimento significativo. A dose de CEI deve ser a dose mínima que controla a asma; após o controle ser atingido, a dose deve ser reduzida lentamente. Os corticosteroides nebulizados (p. ex., budesonida) são úteis no tratamento de crianças pequenas que não são capazes de usar outros dispositivos inalatórios.

1. Corticosteroides inalados na Doença Obstrutiva Crônica:

Os pacientes com DPOC ocasionalmente respondem aos esteroides, e estes pacientes são propensos a ter asma concomitante. Os corticosteroides não têm nenhum benefício objetivo a curto prazo sobre a função das vias respiratórias em pacientes com DPOC verdadeira, embora estes agentes frequentemente produzam benefício subjetivo devido ao seu efeito eufórico. Os corticosteroides não parecem ter qualquer efeito anti-inflamatório importante na DPOC; parece haver um mecanismo de resistência ativo, que pode ser explicado pela atividade deficiente do HDAC2 como resultado do estresse oxidativo. Os CEI não exercem nenhum efeito sobre a progressão da DPOC, mesmo quando administrado a pacientes com doença pré-sintomática; além disso, os CEI não têm nenhum efeito sobre a mortalidade. CEI reduzem o número de exacerbações em pacientes com DPOC grave (VEF 1 < 50% do previsto) que têm exacerbações frequentes e são recomendados nesses pacientes. Os corticosteroides orais são usados para tratar exacerbações agudas da DPOC, mas o efeito é muito pequeno. Os pacientes com fibrose cística, que envolve inflamação das vias respiratórias, também são resistentes a altas doses de CEI.

1. Esteroides Sistêmicos:

Os esteroides intravenosos são indicados na asma aguda se a função pulmonar for prevista em < 30% e em pacientes que não apresentem melhora significativa com nebulização com β2-agonista. A hidrocortisona é o esteroide de escolha porque tem o início mais rápido (5-6 h após a administração), comparado com 8 h da prednisolona. A terapia intravenosa é geralmente administrada até que uma resposta satisfatória seja obtida, e, em seguida, a prednisolona oral pode ser substituída. A prednisolona oral (40-60 mg) tem um efeito semelhante à hidrocortisona intravenosa e é mais fácil de administrar. A alta dose de propionato de fluticasona inalada (2.000 µg/dia) é tão eficaz quanto um curso de prednisolona oral para controlar as exacerbações agudas da asma em cenário de prática em família e em crianças em um cenário de emergência, embora esta via de distribuição tenha mais custos. A prednisolona e a prednisona são os esteroides orais mais comumente utilizados. A melhora clínica com esteroides orais pode levar vários dias; o efeito benéfico máximo geralmente é obtido com 30-40 mg de prednisona diariamente, embora alguns pacientes possam precisar de 60-80 mg/dia para conseguir o controle dos sintomas. A dose de manutenção usual é de aproximadamente 10-15 mg/dia. Cursos de curta duração de esteroides por via oral (30-40 mg de prednisolona diariamente por 1-2 semanas) são indicados para as exacerbações da asma; a dose pode ser reduzida gradualmente ao longo de uma semana após a exacerbação desaparecer (a redução gradual não é estritamente necessária após um curso curto da terapia, mas os pacientes consideram-na tranquilizadora). Os esteroides orais geralmente são administrados em uma única dose pela manhã, porque esta coincide com o aumento diurno normal do cortisol no plasma e produz uma menor supressão suprarrenal do que se for administrada em doses divididas ou à noite.

1. Efeitos Adversos:

Os corticosteroides inibem a secreção de ACTH e cortisol por um efeito de retroalimentação negativo sobre a glândula hipofisária. A supressão do eixo hipotalâmicohipofisário-suprarrenal (HPA) depende da dose e geralmente ocorre apenas com doses de prednisona > 7,5-10 mg/dia. Supressão significativa, após cursos de curta duração de corticoterapia, geralmente não é um problema, mas a supressão prolongada pode ocorrer após vários meses ou anos. Doses de esteroides após terapia oral prolongada devem ser reduzidas lentamente. Os sintomas de "síndrome de abstinência de esteroides" incluem cansaço, dores músculos esqueléticas e, ocasionalmente, febre. Os efeitos colaterais da terapia a longo prazo com corticosteroide oral incluem a retenção de líquidos, aumento do apetite, ganho de peso, osteoporose, fragilidade capilar, hipertensão, úlcera péptica, diabetes, catarata e psicose. Outros efeitos colaterais, como a formação de catarata e osteoporose, são relatados, mas muitas vezes em pacientes que também estão recebendo cursos de esteroides orais. Evidências crescentes sugerem que altas doses de CEI aumentam o risco de pneumonia em pacientes com DPOC; embora isso seja relatado com altas doses de propionato de fluticasona, um aumento semelhante na pneumonia não foi encontrado com budesonida, que pode ser explicado pelo seu menor efeito sistêmico.

1. Escolhas Terapêuticas:

Inúmeros CEI estão agora disponíveis, incluindo dipropionato de beclometasona, triancinolona, flunisolida, budesonida, hemidrato de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona e ciclesonida. Todos são igualmente eficazes como fármacos antiasmáticos, mas existem diferenças em sua farmacocinética: budesonida, fluticasona, mometasona e ciclesonida têm uma menor biodisponibilidade oral do que o dipropionato de beclometasona porque estão sujeitos ao maior metabolismo hepático de primeira passagem; isso resulta em absorção sistêmica reduzida a partir da fração do fármaco inalado que é deglutido e, portanto, redução dos efeitos adversos. Em altas doses {> 1.000 µg), a budesonida e o propionato de fluticasona têm menos efeitos sistêmicos do que o dipropionato de beclometasona e triancinolona, e são preferidos em pacientes que necessitam de altas doses de CEI e em crianças. A ciclesonida é outra escolha; é um pró-fánnaco que é convertido em metabólito ativo por esterases no pulmão, dando-lhe uma baixa biodisponibilidade oral e alto índice terapêutico (Manning e cols., 2008). Quando as doses de esteroides inalados excedem 800 µg de dipropionato de beclometasona ou equivalente por dia, um expansor de grande volume é recomendado para reduzir a deposição orofaríngea e a absorção sistêmica no caso do dipropionato de beclometasona. Todos os CEI atualmente disponíveis são absorvidos a partir do pulmão para a circulação sistêmica, de modo que alguma absorção sistêmica é inevitável. No entanto, a quantidade de fármaco absorvido não parece ter efeitos clínicos em doses de menos de 800 Jlg de equivalente de dipropionato de beclometasona. Embora existam diferenças de potência entre os corticosteroides, existem relativamente poucos estudos comparativos, em parte porque a comparação de dose de corticosteroides é difícil devido a seu longo curso de ação e o relativo nivelamento de suas curvas de dose-resposta. A triancinolona e a flunisolida parecem ser os menos potentes, sendo que a beclometasona e a budesonida têm aproximadamente a mesma potência; o propionato de fluticasona é aproximadamente duas vezes mais potente que o dipropionato de beclometasona.

* Antagonistas Mediadores:

Muitos mediadores inflamatórios têm sido implicados na asma e DPOC, sugerindo que a inibição da síntese ou de receptores desses mediadores pode ser benéfica. No entanto, inibidores específicos foram muito decepcionantes, tanto na asma quanto no tratamento da DPOC. Tanto os anti-histaminicos H1 como os antileucotrienos têm sido aplicados para a doença das vias respiratórias, mas seu benefício adicional sobre β2-agonistas e corticosteroides é leve. A variabilidade na resposta dos pacientes aos agentes antileucotrienos pode concentrar nossa atenção sobre os papéis da síntese, ação e metabolismo de leucotrienos para algumas, mas não todas as doenças asmáticas.

* Anti-histamínicos:

A histamina imita muitas das características da asma e é liberada de mastócitos nas respostas asmáticas agudas, sugerindo que os anti-histamínicos podem ser úteis no tratamento da asma. Há pouca evidência de que os antagonistas dos receptores de histamina H 1 forneçam qualquer benefício clínico útil, como demonstrado por uma metanálise. Anti-histamínicos mais recentes, como a cetirizina e a azelastina, têm alguns efeitos benéficos, mas isso pode não estar relacionado com o antagonismo do receptor H 1. Anti-histamínicos não são recomendados para o tratamento rotineiro da asma.

* Anti-leucotrienos:

Há evidências consideráveis de que os cisteinil-leucotrienos (LT) são produzidos na asma e que eles têm efeitos potentes sobre a função das vias respiratórias, induzindo broncoconstrição, hiper-responsividade das vias respiratórias, exsudação do plasma, secreção de muco e inflamação eosinofílica. Estes dados sugeriram que o bloqueio das vias dos leucotrienos com modificadores de leucotrienos pode ser útil no tratamento de asma, levando ao desenvolvimento de inibidores da enzima 5' -lipo-oxigenase (5-LO) (dos quais a zileutona é o único medicamento comercializado) e vários antagonistas do receptor cis-LT b incluindo o montelucaste, zafirlucaste e pranlucaste (não disponível nos EUA).

1. Estudos Clínicos:

Os antileucotrienos têm sido intensamente investigados em estudos clínicos. Os antagonistas de leucotrienos inibem o efeito broncoconstritor do LTD4 inalado em voluntários normais e asmáticos e eles também inibem a broncoconstrição induzida por uma variedade de estímulos provocatórios, incluindo alergênio, exercício e ar frio, em aproximadamente 50%. Com o estimulo provocatório do ácido acetilsalicilico, em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico, há inibição quase completa da resposta. Resultados semelhantes foram obtidos com o inibidor da 5-LO zileutona. Isto sugere que pode não haver nenhuma vantagem no bloqueio de LTB4 além do cisteinil-LT, no tratamento da asma. Esses fármacos são ativos por via oral, possivelmente uma vantagem importante no tratamento crônico. Em pacientes com asma branda a moderada, os antileucotrienos causam uma melhora significativa na função pulmonar e nos sintomas da asma, com uma redução no uso de β2-agonistas inalatórios de resgate. No entanto, os antileucotrienos são consideravelmente menos eficazes do que os corticosteroides inalados no tratamento da asma leve e não podem ser considerados tratamento de primeira escolha. Os antileucotrienos são indicados como terapia adjuvante em pacientes que não estão bem controlados sob tratamento com CEI. O benefício adicional é pequeno, o equivalente à duplicação da dose de CEI, e menos eficaz do que a adição de um LABA. Teoricamente, os antileucotrienos devem ter um valor particular em pacientes com asma sensível ao ácido acetilsalicílico porque eles bloqueiam a resposta das vias respiratórias para o desafio ao ácido acetilsalicílico; no entanto, seu beneficio não é maior aqui do que em outros tipos de asma. Os antileucotrienos são eficazes na prevenção de asma induzida por esforço, com eficácia semelhante à dos LABA.

1. Efeitos Adversos:

Zileutona, zafirlucaste e montelucaste são associados a casos raros de disfunção hepática, assim, as enzimas associadas ao fígado devem ser monitoradas. Vários casos de síndrome de Churg-Strauss foram associados ao uso de zafirlucaste e montelucaste. A síndrome de Churg-Strauss é uma vasculite muito rara que pode afetar o coração, nervos periféricos e rins e está associada ao aumento de eosinófilos circulantes e asma. Não se sabe se os casos relatados são causados por uma redução na dose de corticosteroides orais ou inalados ou se é um efeito direto do fármaco. Casos de síndrome de Churg-Strauss foram descritos em pacientes sob tratamento com antileucotrienos, que não estavam sob tratamento com corticosteroides concomitantes, sugerindo que há uma ligação de causalidade.

* Terapias Imunomoduladoras:
* Terapia imunossupressora:

A terapia imunossupressora (p. ex. metotrexato, ciclosporina A, ouro, imunoglobulina intravenosa) tem sido considerada na asma quando outros tratamentos não surtiram efeito ou para diminuir a dose oral necessária de esteroides. No entanto, tratamentos imunossupressores são menos eficazes e têm maior propensão a efeitos colaterais do que os corticosteroides orais e, portanto, não podem ser rotineiramente recomendados. O papel da terapia imunossupressora na DPOC e fibrose cística não foi avaliado.

* Terapia com Antirreceptor IgE:

O aumento de lgE específica é uma característica fundamental da asma alérgica. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ligação da lgE aos receptores de lgE de alta afinidade (FceRl) nos mastácitos e, assim, impede sua ativação por alergênios. Também bloqueia a ligação de lgE aos receptores de lgE de baixa afinidade (F cERII, CD23) em outras células inflamatórias, incluindo linfócitos T e B, macrófagos e, possivelmente, eosinófilos, para inibir a inflamação crônica. O omalizumabe também reduz os níveis de IgE circulante.

1. Uso Clínico:

O omalizumabe é usado para o tratamento de pacientes com asma grave. O anticorpo é administrado por injeção subcutânea a cada 2-4 semanas, e a dose é determinada pelo título de IgE circulante. O omalizumabe reduz a necessidade de corticosteroides orais e inalatórios e reduz acentuadamente as exacerbações da asma. E também benéfico no tratamento da rinite alérgica. Por causa de seu custo muito elevado, este tratamento geralmente é usado apenas em pacientes com asma muito grave que não estão bem controlados, mesmo sob tratamento com corticosteroides orais e em pacientes com rinite alérgica concomitante muito grave. Ele pode não ser útil na dermatite atópica concomitante devido aos níveis elevados de IgE circulante que não podem ser neutralizados. Também pode ser útil na proteção contra choque anafilático durante a imunoterapia específica. O principal efeito colateral do omalizumabe é uma resposta anafilática, que é incomum (< 0,1 %).

* Imunoterapia específica:

Teoricamente, a imunoterapia específica com alergênios comuns deve ser eficaz na prevenção da asma. Embora esse tratamento seja eficaz na rinite alérgica devido a alergênios únicos, há pouca evidência de que injeções de dessensibilização a alergênios comuns sejam eficazes no controle da asma crônica. Em geral, os beneficias da imunoterapia específica na asma são pequenos, e não há estudos bem concebidos comparando este tratamento com os tratamentos eficazes, tais como com CEI. A imunoterapia sublingual é mais segura, mas seu papel no tratamento da asma ainda não foi definido. Pelo fato de haver um risco de reações anafiláticas e locais, e porque o tratamento é demorado, esta forma de terapia não pode ser rotineiramente recomendada para a asma.

Os mecanismos celulares de imunoterapia específica são interessantes. A imunoterapia específica induz a secreção da citocina anti-inflamatória IL-10 da partir de linfócitos T auxiliares reguladores (Treg) e isso bloqueia a transdução de sinal coestimulador das células T (via CD28), de modo que são incapazes de reagir a alergênios apresentados pelas células de apresentação de antígenos. A aplicação de uma compreensão dos processos celulares envolvidos pode levar a abordagens mais seguras e eficazes no futuro. Imunoterapias mais específicas podem ser desenvolvidas com epitopos do alergênio clonado, fragmentos peptídicos de células T de alergênios, oligonucleotídeos CpG e vacinas de conjugados de alergênio e receptor tipo toll (TLR)-9 para estimular a imunidade a T H1 e suprimir a imunidade a T H2.