

TRATAMENTO DA ASMA NOTURNA EM ADULTOS POR CRONOFARMACOLOGIA: uma revisão de literatura

Treatment of nocturnal asthma in adults by chronopharmacology: a literature review

Amanda de Souza Roriz¹, Sara Pereira de Assis¹, Clezio Rodrigues de Carvalho Abreu²

1 Alunas do Curso de Farmácia

2 Professor do Curso de Farmácia.

RESUMO

Introdução: Atualmente, utiliza-se diversos recursos e tratamentos para o controle da asma noturna, como o controle de outras doenças que podem ser associadas à asma. **Objetivo:** Analisar os atuais tratamentos da asma noturna em adultos utilizando a cronofarmacologia. **Materiais e Métodos:** Esse estudo é uma revisão de literatura, integrativa com abordagem qualitativa e caráter exploratório com coleta de dados das plataformas virtuais, como o PubMed, utilizando-se de fontes primárias e secundárias. **Resultado:** Quando ocorre a prescrição de um medicamento deve-se entender que o efeito pode sofrer variação dependendo do momento em que atinge o órgão de afinidade, em função dos ritmos biológicos, sendo importante entender a variação rítmica dos fármacos e das patologias. O tratamento da asma categoriza em etapas, baseando-se na gravidade e na resposta. Alguns estudos desenvolvidos foram notados que a administração de alguns medicamentos em determinados horários podem ter efeitos mais eficazes no tratamento da asma. **Conclusão:** A asma noturna é um fenótipo agravante da asma, que prejudica o dia a dia dos pacientes. Sendo importante conhecer seus sinais, sintomas e características, juntamente com o entendimento acerca dos tratamentos e sua aplicação, para resultar em uma melhora da função pulmonar, na qualidade do sono e na qualidade de vida.

Palavras-Chave: nocturnal asthma; inhaled anticholinergic; chronopharmacology.

Abstract

Introduction: Currently, several resources and treatments are used to control nocturnal asthma, such as the control of other diseases that may be associated with asthma. **Objective:** To analyze current treatments for nocturnal asthma in adults using chronopharmacology. **Materials and Methods:** This study is an integrative literature review with a qualitative approach and exploratory character with data collection from virtual platforms, such as PubMed, using primary and secondary sources. **Result:** When a drug is prescribed, it must be understood that the effect may vary depending on the moment it reaches the organ of discharge, depending on biological rhythms, and it is important to understand the rhythmic variation of drugs and pathologies. Asthma treatment categorizes into stages based on severity and response. Some studies have noted that the administration of some medications at certain times can have more effective effects in the treatment of asthma. **Conclusion:** Nocturnal asthma is an aggravating asthma phenotype, which impairs the daily lives of patients. It is important to know its signs, symptoms and characteristics, along with the understanding of treatments and their application, to result in an improvement in lung function, sleep quality and quality of life.

Keywords: nocturnal asthma; inhaled anticholinergic; chronopharmacology.

Contato: amanda.souza@sounidesc.com.br; sara.assis@sounidesc.com.br; clezio.abreu@unidesc.edu.br

INTRODUÇÃO

A Cronobiologia surgiu para explicar a influência da ritmicidade dos seres vivos, permeando várias áreas do conhecimento, entre elas a Cronofarmacologia, uma aplicação médica que estuda a melhora da resposta dos fármacos quando administrados em horários convenientes, entendendo que o efeito varia de acordo com o tempo que alcança o órgão que tem afinidade, podendo ser mais eficiente a utilização de um medicamento no momento da disfunção mais intensa (JANSEN et al, 2007).

Os organismos possuem ritmos em seus processos biológicos. Podemos considerar que esses ritmos têm características endógenas, que podem ser modificados

pelo ritmo externo, que é influenciado pela rotação da terra (MARQUES, 2019), como o passar das horas, dos dias, dos anos, das estações, e pelo ritmo interno, muitas vezes chamado de relógio interno/biológico, que pode ser percebido pelo envelhecimento, a libido, o ritmo da fome e também do sono (JANSEN et al, 2007).

O sono é um estado fisiológico cíclico, fenômeno que se repete diariamente, onde se observa comportamentos de repouso e atividade metabólica, sendo que os indivíduos apresentam movimentos limitados e involuntários. O seu ciclo é feito pela ocorrência do sono Rapid Eye Moviments (REM), que se caracteriza pelos períodos de movimentos rápidos dos olhos (DAKER, 2021), nesse período a uma diminuição da frequência respiratória e uma queda da ventilação pulmonar, agravando pacientes com doenças respiratórias, como a asma brônquica (CABRAL et al, 2010), e do sono Não-REM, caracterizada pelos movimentos oculares lentos, pelo relaxamento muscular, pela redução dos movimentos corporais, pelo aumento das ondas cerebrais lentas e pela respiração (FERNANDES, 2006).

A asma brônquica é uma doença inflamatória crônica, com múltiplos fatores de agravamento, tanto genéticos quanto ambientais, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, sendo reversível espontaneamente ou com tratamento. É a segunda doença respiratória crônica mais comum no mundo (BRASIL, 2010). De acordo com o Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), no ano de 2021 ocorreram mais de 55 mil internações com quadros asmáticos, sendo que quase 19% ocorreram em adultos (20 a 59 anos).

Alguns pacientes asmáticos apresentam sintomas noturnos, que ocorrem por volta das 04:00 horas, onde 53% das mortes ocorrem neste período (JANSEN et al, 2007). Utiliza-se diversos recursos e tratamentos para o controle desses sintomas, como o controle de outras doenças que podem ser associadas a asma, estando entre elas o refluxo gastroesofágico, a sinusopatia crônica e a apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. O tratamento farmacológico comumente é feito com corticoides inalatórios e/ou com broncodilatadores beta-2 - adrenérgicos de ação prolongada e/ou também a teofilina de liberação lenta. (LOPES, et al, 2008)

Portanto este trabalho visa entender como a cronofarmacologia pode contribuir para o tratamento da asma noturna em adultos.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Esse estudo se trata de uma revisão de literatura, de natureza básica, integrativa,

com abordagem qualitativa e caráter exploratório.

- A coleta de dados foi feita em acervos virtuais, utilizando de fontes primárias e secundárias, como o PubMed, a Biblioteca Virtual em Saúde - BVS, o ARCA- Repositório Institucional da Fiocruz e o scielo.org. Também foram realizadas buscas no DataSUS, um departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil.
- Os descritores utilizados foram nocturnal asthma, inhaled anticholinergic e chronopharmacology. Foram utilizados os conectores and, or e not.
- Os critérios de inclusão foram artigos originais, com corte temporal dos últimos 18 anos, encontrados de forma gratuita, focado em adultos, seguindo a faixa etária de 20 a 59 anos.
- Os critérios de exclusão foram artigos pagos e que fujam do tema, em duplicidade, com publicação anterior a 2005 e tendo como grupo de pesquisa idosos crianças e adolescentes, artigos voltados especificamente para crianças, adolescentes e idosos.

REFERENCIAL TEÓRICO / FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Quando ocorre a prescrição de um medicamento deve-se entender que o efeito pode sofrer variação dependendo do momento em que atinge o órgão de afinidade, em função dos ritmos biológicos, sendo importante entender a variação rítmica dos fármacos e das patologias (JANSEN et al, 2007).

A asma noturna é um fenótipo da asma, sendo definida pela queda de 15% no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), do aumento de 20% da variação da função pulmonar e uma queda no pico de fluxo expiratório (PFE) entre o dormir e o acordar, ao qual aumenta os sintomas, relacionando-se com o aumentando da hiperresponsividade das vias aéreas e da inflamação (SUTHERLAND, 2005).

Os sintomas noturnos são uma característica de asma não controlada, ela é considerada controlada quando se tem o controle das limitações clínicas, ou seja, mínimos sintomas diurnos e ausência de sintomas noturnos, com a necessidade de medicamentos para alívio reduzida e ausência de limitações físicas, e quando se tem a redução de riscos futuros, onde se baseia nos efeitos adversos do tratamento e na perda da função pulmonar (BRASIL, 2021).

No sistema respiratório os ritmos circadianos são regulados por controladores teciduais aos quais ainda não foram localizados, onde o epitélio pulmonar é feito pelos pneumócitos tipo I e II e por células que secretam Clara, ao qual elimina toxinas dos

pulmões e controla os ritmos pulmonares e sua destruição pode levar a alteração desses ritmos. A função pulmonar apresenta seu pico às 16 horas, porém ocorre uma grande queda a noite, juntamente com a queda do VEF1, diminuição da taxa metabólica, redução da ventilação pulmonar e diminuição da adrenalina no sangue, diminuindo a defesa do organismo a vasoconstrição e liberação de mastócitos, aos quais aumentam os sintomas noturnos, tendo também o aumento do tônus vagal e a queda do cortisol, aos quais causa a broncoconstrição, sendo anti-inflamatória respectivamente (NÓBREGA, 2015).

DISCUSSÃO

A diretriz da Global Initiative for Asthma, o GINA, de 2010, categoriza o tratamento em etapas, baseando-se na gravidade e na resposta, os medicamentos utilizados no tratamento são divididos em de alívio/resgate e de controle (BRASIL, 2021). Algumas classes medicamentosas são utilizadas para tratamento de asma persistente, como os agonistas beta-2 de longa ou curta duração, e os corticosteróides, possuindo efeito anti-inflamatório. Já as metilxantinas, os anticolinérgicos, os inibidores dos mastócitos e os antileucotrienos, variam seus usos dependendo do grau de asma (NÓBREGA, 2015).

- **Corticosteróides**

Os corticosteróides atuam sobre a inflamação das vias aéreas, sendo sua administração por via inalatória, com efeito local, utilizados na manutenção e alívio, e via oral, com efeito sistêmico. Eles possuem em sua cronoterapia 3 focos principais, o equilíbrio da suspensão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, que controla a secreção do cortisol, afetando seu ritmo, o aumento da função das vias aéreas, e o controle da asma noturna. Em alguns estudos foi comprovado que a administração de alguns corticosteróides, como a triancinolona, a prednisona e o furoato de mometasona, às 15 horas mostrou melhora no declínio noturno da função pulmonar, uma diminuição dos marcadores inflamatórios e melhora do débito expiratório máximo instantâneo, PEF, noturno, também melhorando a adesão ao tratamento por serem em dose única, mostrando também uma menor incidência de efeitos adversos (NÓBREGA, 2015).

Porém alguns estudos afirmam que a prednisona de liberação modificada melhorou o tratamento da asma noturna quando administrada 50mg às 15hrs, pela sincronização da liberação do medicamento e a atividade noturna das células inflamatórias, mostrando uma melhor eficácia comparado com a administração das 8 horas. Sendo utilizado como uma boa estratégia como um agente controlador, juntamente com os corticosteroides inalatórios (SCHERHOLZ, 2019).

- **Metilxantinas**

Grande parte das metilxantinas são recomendadas como dose única noturna, ocorrendo pico de concentração à noite e mantendo o efeito durante o dia, sendo um exemplo a teofilina (NÓBREGA, 2015).

Em um estudo de Barnes et al, é evidenciado que a utilização de uma dose noturna de um preparado de teofilina de liberação lenta atinge o nível terapêutico de 8 a 15 mg/L 10 horas após a administração, diminuindo a taxa de PEF, os despertares noturnos e o uso de inaladores de resgate, tendo outros estudos que obtiveram os mesmos resultados, mostrando que a utilização da teofilina vai variar de paciente para paciente, tendo que projetar um esquema posológico individual (SUTHERLAND, 2005).

- **Agonistas beta-2**

Os agonistas beta-2 se dividem em de longa e curta duração, onde inibe a contração dos músculos lisos dos brônquios. Alguns exemplos de curta duração são o salbutamol, a terbutalina e o bambuterol, e os de longa duração o salmeterol e o formoterol. Alguns autores que avaliaram a terbutalina, com um esquema posológico de um terço da dose normal às 8 horas, quando aumenta o calibre brônquico e o resto às 20 horas, mostrando aumento da PEF e do FEV1.

Outros estudos mostraram que o bambuterol, quando administrado às 22 horas possui uma maior eficácia comparado com quando administrado às 7 horas, em relação ao PEF e FEV1. Ademais, por possuir efeito de 24 horas causa menos efeitos adversos em comparação com a terbutalina. O salmeterol mostrou resultados semelhantes, ao qual mostrou maior eficácia quando administrado 100 µg a noite do que 50 µg de 12 em 12 horas, que é a dose convencional (NÓBREGA, 2015).

- **Anticolinérgicos**

Os medicamentos anticolinérgicos inalatórios, como por exemplo o ipratrópio, tem pouco efeito significativo para diminuição de sintomas noturnos, sendo mostrado em alguns estudos que essa falta de efeito ocorre pela meia vida curta dessa classe medicamentosa (SUTHERLAND, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os aspectos e fatos mencionados, concluímos que a asma noturna é um fenótipo agravante da asma, que prejudica o sono e acarreta em uma diminuição da qualidade de vida. A cronofarmacologia é o estudo da relação entre o tempo e a administração de medicamentos, levando em consideração os ritmos biológicos do corpo. No caso específico do tratamento da asma noturna em adultos, não foram encontrados estudos específicos que comprovem o uso da cronofarmacologia como abordagem

terapêutica. No entanto, existem estratégias para a asma noturna, citadas nesse artigo, que podem ajudar a reduzir os sintomas durante a noite. E conseqüentemente a melhora da função pulmonar, do sono e da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

CABRAL, M.; MUELLER, P. **Sono e doenças pulmonares crônicas: pneumopatias intersticiais difusas, asma brônquica e DPOC**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2010, v° 36, s. 2. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/KQSSQDL7mmSdRmx8WdQsh7j/?format=pdf&lang=pt>

DAKER, M. **Dormir**. PISTA: Periódico Interdisciplinar [Sociedade Tecnologia Ambiente]. 2021, v° 3, n° 2. Disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/pista/article/view/27621>

FERNANDES, R. **O sono normal**. *Medicina*. Ribeirão Preto - MG, 2006, v° 39, n° 2. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/372>

JANSEN, J. et al. **Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2007. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/3qp89>

LOPES, A.J.; TELLES FILHO, P.A.; JANSEN, J.M. **Asma noturna**. Artigo Asma: Pulmão: Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2008/suplemento-a_sma/asma-noturna.pdf

MARQUES, A. **Ritmo Circadiano em contexto de Eficácia e Segurança de Medicamentos**. UC - Dissertações de Mestrado. 2019. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/88335>

Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica: Doenças Respiratórias Crônicas**. 2010, n° 25. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_respiratorias_cronicas.pdf

Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da asma**. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210526_pcdt_relatorio_asma_cp_39.pdf

NÓBREGA, C.B.B. **Cronofarmacologia: administração de medicamentos ao ritmo biológico**. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. 2015. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/10983/1/N%c3%b3brega%2c%20Catarina%20de%20Brito%20Borges%20e.pdf>

SCHERHOLZ, M.L. SCHLESINGER, N.; ANDROULAKIS, I.P. **Chronopharmacology of**

glucocorticoids. Advanced drug delivery reviews. 2019 pág. 151-152, 245-261. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797955/>

SUTHERLAND E. R. **Nocturnal asthma: underlying mechanisms and treatment.** Current allergy and asthma reports. 2005, pág. 161–167. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0091-z>

SUTHERLAND E. R. **Nocturnal asthma.** The Journal of allergy and clinical immunology. 2005, pág. 1179–1187. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.028>

TABNET. **DATASUS: Tecnologia da Informação a Serviço do SUS.** Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def>