



# PROTOCOLO CLÍNICO BRONCODILATADORES E EXPECTORANTES

## BRONCODILATADORES E EXPECTORANTES

### OBJETIVOS

Os protocolos clínicos contêm informações científicas com base em evidências, sobre os fármacos broncodilatadores e expectorantes constantes na REMUME, orientando os profissionais de saúde quanto à prescrição, dispensação e indicação clínica. Essas informações podem ser alteradas conforme o surgimento de novas evidências científicas.

### DEFINIÇÃO

Os broncodilatadores mais usados na prática clínica são os  $\beta_2$ -agonistas, que podem ser classificados em de curta ação, como o salbutamol, cujo efeito broncodilatador dura aproximadamente quatro a seis horas, ou de longa ação, como o fenoterol, com efeito de até 12 horas.

A maioria dos efeitos dos  $\beta_2$ -agonistas é mediada pela ativação da adenilciclase e da produção intracelular de AMP cíclico. O  $\beta$ -receptor é constituído de sete domínios inseridos na membrana celular, dispostos em círculo. Os  $\beta_2$ -agonistas de curta duração estimulam domínios alcançados externamente, enquanto os de longa duração devem penetrar na membrana para estimular lateralmente o receptor retardando seu início de ação.

O receptor  $\beta$  é acoplado à proteína G e sua ligação leva a subunidade da proteína G a estimular a adenilciclase e a produção de AMP cíclico. Este ativa a proteína quinase A, que produz a maioria dos efeitos celulares do receptor  $\beta$ . Os  $\beta_2$ -agonistas são parcialmente seletivos para os receptores  $\beta_2$ , concentrando o seu efeito sobre a musculatura brônquica e poupando o sistema cardiovascular dos efeitos indesejáveis.

Os broncodilatadores  $\beta_2$ -agonistas de curta ação são de escolha para o alívio dos sintomas da asma, enquanto os  $\beta_2$ -agonistas de longa ação são fármacos que, associados à terapia de manutenção com corticosteróides inalatórios, atuam para o melhor controle dos sintomas. O emprego de  $\beta_2$ -agonistas de curta duração como tratamento isolado de manutenção não é recomendado, seu uso frequente (mais de duas vezes por semana) indica necessidade de tratamento antiinflamatório.

Quando administrados por via inalatória, esses medicamentos resultam em menos taquicardia e tremor. Raramente desencadeiam arritmias graves. As opções disponíveis para uso inalatório são: solução para nebulização, aerossol dosimetrado e inaladores de pó. Em doses elevadas, podem contribuir para hipotassemia. Efeitos centrais são incomuns e incluem cefaléia, ansiedade, sedação, fadiga, náuseas e vômitos. Pode haver hipoxemia, em geral discreta, por piora da relação ventilação/perfusão. Em tratamento intensivo, os  $\beta_2$ -agonistas têm sido empregados por via endovenosa ou subcutânea.

A semelhança dos agentes de curta duração pode-se demonstrar tolerância em nível laboratorial, com perda do efeito broncoprotetor devido ao uso contínuo destes agentes, porém a importância clínica não foi estabelecida. Os efeitos adversos dos  $\beta_2$ -agonistas de ação prolongada são semelhantes aos dos  $\beta_2$ -agonistas de curta duração e incluem tremor, taquicardia e hipocalcemia.

O brometo de ipratrópio é o único anticolinérgico disponível para uso inalatório no Brasil. Seu efeito broncodilatador se deve à redução do tônus colinérgico intrínseco das vias aéreas. Possui início lento de ação, com efeito máximo entre 30 minutos e uma hora após a administração. Sua ação broncodilatadora é inferior à dos  $\beta_2$ -agonistas e sua utilização é limitada no manejo da asma a longo prazo. Na asma aguda grave, tem efeito adicional aos  $\beta_2$ -agonistas com comprovada relação custo-efetividade. O brometo de ipratrópio é o tratamento de escolha para broncoespasmo induzido por betabloqueadores.

A aminofilina é broncodilatadora de baixa potência e elevado risco de efeitos colaterais. Todavia, além de broncodilatadoras, as xantinas parecem ter alguma ação anti-inflamatória equiparável à dose baixa de beclometasona inalatória ou equivalente. A aminofilina é uma opção secundária de broncodilatador para alívio imediato dos sintomas da asma, essa indicação deve se restringir a pacientes hospitalizados, de preferência em infusão contínua.

A acebrofilina é indicada como broncodilatadora, mucolítica e expectorante. No tratamento sintomático e preventivo das patologias agudas e crônicas do aparelho respiratório caracterizadas por fenômenos de hipersecreção e broncoespasmo, tais como: bronquite obstrutiva ou asmática, asma brônquica, traqueobronquite, broncopneumonias, bronquiectasias, pneumoconioses, rinfaringites, laringotraqueítes, enfisema pulmonar. Pertence a uma entidade molecular resultante da fusão das moléculas do ambroxol (mucorregulador, mucocinético e indutor do surfactante) com o ácido 7-teofilinacético, por uma reação de salificação, resultando em teofilinato de ambroxol (acebrofilina). A ação broncodilatadora parece advir do acúmulo de nucleotídeos cíclicos, particularmente do AMP cíclico na musculatura traqueobrônquica devido à inibição da fosfodiesterase, determinando a elevação do AMP cíclico e produzindo relaxamento da musculatura lisa por meio da fosforilação dos precursores responsáveis pelo relaxamento muscular. Outros mecanismos responsáveis



# PROTOCOLO CLÍNICO

## BRONCODILATADORES E EXPECTORANTES

poderiam ser o antagonismo competitivo da droga pelos receptores de adenosina além de importante ação sobre fluxo do cálcio intracelular. Ao favorecer a broncodilatação, a acebrofilina reduz o consumo de energia por parte da musculatura diafragmática e auxilia a atividade ciliar traqueobrônquica. A ação mucorreguladora parece decorrer do estímulo à produção de surfactante que reduz a mucoviscosidade da secreção brônquica, impede a aglutinação das partículas de muco e reduz a adesividade do muco patológico. A administração de uma dose oral de acebrofilina possibilita concentrações séricas do composto ativo durante várias horas, com meia-vida plasmática entre 3 - 5 horas. Estudos de toxicidade aguda com dose única ou doses repetidas, bem como os estudos de toxicidade fetal em animais mostraram que a acebrofilina não provoca alterações mesmo em doses muito acima das doses terapêuticas. Não foi demonstrada ação mutagênica.

O ambroxol é um dos metabólitos da bromexina, que apresenta atividade específica sobre o epitélio respiratório, corrigindo a produção das secreções traqueobrônquicas e reduzindo a sua viscosidade, além de estimular a síntese e a liberação do surfactante pulmonar. Também reativa a função mucociliar, indispensável para o clearance traqueobrônquico, o aumento da secreção fluida e do clearance mucociliar facilita a expectoração e alivia a tosse. O ambroxol conduz ao rápido alívio da dor e do desconforto da garganta por apresentar um efeito anestésico local explicado pelas propriedades bloqueadoras do canal de sódio. É indicado como terapêutica secretolítica e expectorante nas afecções broncopulmonares agudas e crônicas, associadas à secreção mucosa anormal e a transtornos do transporte mucoso.

### MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NA REMUME

DENOMINAÇÃO GENÉRICA	CONCENTRAÇÃO/COMPOSIÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA
Acebrofilina	5 mg/ml	Xarope pediátrico
Acebrofilina	10 mg/ml	Xarope adulto
Ambroxol	3 mg/ml	Xarope pediátrico
Ambroxol	6 mg/ml	Xarope adulto
Aminofilina	100 mg	Comprimido
Aminofilina	24 mg/ml	Solução injetável
Fenoterol	5 mg/ml	Solução para inalação
Ipratrópio	0,25 mg/ml	Solução para inalação
Salbutamol	0,4 mg/ml	Xarope
Salbutamol	120 mcg (equivalente a 100 mcg)	Suspensão aerossol

### REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>

Capítulo III - tratamento. **J. Pneumologia**, São Paulo, v. 28, supl. 1, p. 9-21, June 2002. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-35862002000700006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862002000700006&lng=en&nrm=iso)>. access on 19 Dec. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862002000700006>.

GOODMAN, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.