

Artigo original

## Broncodilatadores

### Bronchodilators

*Hisbello S. Campos<sup>1</sup>, Paulo A. M. Camargos<sup>2</sup>*

#### RESUMO

Broncodilatadores agem através de seu efeito direto relaxante sobre a célula muscular lisa. Eles pertencem a três classes farmacológicas: agonistas dos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, metilxantinas e antagonistas muscarínicos (ou anticolinérgicos inalatórios). Quando usados pela via inalatória, os beta 2 agonistas e os antagonistas muscarínicos têm ação mais rápida com menos efeitos sistêmicos. Os broncodilatadores de ação rápida são mais usados no tratamento de alívio dos sintomas agudos enquanto os de ação prolongada são melhor usados no tratamento de manutenção. Os  $\beta_2$ -agonistas são os broncodilatadores mais usados no tratamento da asma. Os anticolinérgicos têm início de ação mais lento e menos efeito sobre a função pulmonar, quando comparados aos beta 2 agonistas, sendo mais usados no tratamento de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O emprego das metilxantinas no tratamento regular é limitado por seus efeitos tóxicos potencialmente perigosos. Os  $\beta_2$ -agonistas de curta e de longa duração, junto com os corticosteroides inalatórios, constituem o pilar terapêutico da asma nos doentes com a asma mal controlada com o uso isolado de corticosteroide inalatório.

Embora esteja havendo grandes esforços para desenvolver novos broncodilatadores, as indústrias farmacêuticas estão aprimorando as classes existentes mais do que descobrindo novas categorias. O principal foco tem sido no desenvolvimento de novos ligantes que interajam com adrenoreceptores beta 2 e/ou receptores muscarínicos, amplificando sua efetividade broncodilatador e duração de ação, bem como sua segurança. Nessa revisão, são apresentados e discutidos os mecanismos de ação, efeitos indesejáveis e indicações clínicas desses broncodilatadores.

**Descritores:** Asma; Broncodilatadores; Progressão da doença.

#### ABSTRACT

Bronchodilators work through their direct relaxation effect on airway smooth muscle cell. They belong to three different pharmacological classes, as follows: adrenergic receptors  $\beta_2$  agonists; methylxanthines; and muscarinic antagonists (or inhaled anticholinergic agents). When used through the inhaled route, beta 2 agonists and anticholinergic agents act faster with less systemic effects. Fast-acting agents are best used for rescue of symptoms whereas long-acting agents are best used for maintenance therapy. The  $\beta_2$  agonists are the most used class of bronchodilators in asthma treatment. Anticholinergic agents have a slower onset of action and inferior effect on lung function, when compared to beta 2 agonists, being preferred for treating patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Methylxanthine's use as regular treatment is limited due to potentially dangerous side-effects. The short- and long-acting  $\beta_2$  agonists, alongside with inhaled steroids, are the mainstay of asthma therapy for patients with asthma poorly controlled with inhaled glucocorticoids alone.

Although there is a great effort trying to develop new bronchodilators, the pharmaceutical industries are improving the existing classes of bronchodilators rather than finding new classes. The main focus is on developing new ligands that interact with beta 2 adrenoreceptors and/or muscarinic receptors enhancing their bronchodilator effectiveness and duration of action and improving their safety profiles. In this review, we discuss and comment on their respective mechanisms of action, side effects, and clinical indications.

**Keywords:** Asthma; Bronchodilator agents; Disease progression.

1. Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz – IFF-FIOCRUZ – Ministério da Saúde, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311, sala 708, CEP: 22220-001, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 21 22455614. E-mail: hisbello@globo.com.

## INTRODUÇÃO

Como a dispneia é o sintoma que mais incomoda o asmático, os broncodilatadores constituem o pilar terapêutico do tratamento sintomático da asma. Apesar disso, considerando-se o caráter inflamatório da doença, os broncodilatadores não devem ser usados isoladamente no tratamento regular da asma, devendo ser reservados para o alívio dos sintomas agudos (dispneia e sibilos) ou, em situações particulares, da dispneia e/ou sibilância crônica.

Nos asmáticos frequentemente sintomáticos, os broncodilatadores só devem ser usados regularmente se associados a corticosteroides inalatórios. O uso associado tem efeito poupador de corticosteroide oral e do inalatório. Estudos sugerem que a associação de ambos é mais eficaz que o uso dobrado da dose do corticosteroide inalatório (1).

Há três classes de medicamentos broncodilatadores usados no tratamento do asmático:  $\beta_2$ -agonistas, metilxantinas e anticolinérgicos (Quadro 1). No presente capítulo, serão apresentadas as indicações, os mecanismos de ação e a posição no esquema medicamentoso de cada um desses grupos.

## $\beta_2$ -AGONISTAS

Os agonistas dos receptores  $\beta_2$  adrenérgicos são os broncodilatadores mais usados no tratamento do asmático. Os  $\beta_2$ -agonistas são divididos em dois grupos: de ação curta e de ação prolongada. Esses últimos são subdivididos em dois subgrupos: os long-acting  $\beta_2$  agonists (LABA,  $\beta_2$ -agonistas de longa duração), com

12 h de efeito, e os de ultralonga duração, cujo efeito se estende por 24 h.

Os  $\beta_2$ -agonistas são potentes broncodilatadores e podem ser administrados pelas vias inalatória, oral ou intravenosa, sendo a primeira a preferida. Por essa via, os efeitos desejados são mais rápidos e o risco de reações indesejáveis é menor. Os efeitos indesejáveis mais frequentes (tremor de extremidades e taquicardia) resultam, na maior parte das vezes, da absorção da fração oral da dose inalada. Em geral, os  $\beta_2$ -agonistas não trazem risco, apenas desconforto; para evitá-los, deve-se recomendar que o paciente faça higiene oral após cada inalação.

O grupo dos broncodilatadores de ação curta, também chamados de broncodilatadores de resgate, inclui os medicamentos salbutamol, fenoterol e terbutalina. Em média, seu efeito broncodilatador, quando administrados pela via inalatória, tem início em poucos minutos e dura de 4-6 h. São recomendados para o alívio imediato de sintomas agudos e constituem a primeira opção broncodilatadora nas exacerbações. Como a maioria das exacerbações é de intensidade leve a moderada, devem ser administrados, preferencialmente, através de inaladores pressurizados, acoplados ou não a espaçadores. A nebulização está indicada apenas nos casos mais graves, nos quais há a necessidade da administração simultânea de oxigênio.

O grupo dos LABA é composto por formoterol e salmeterol. O efeito broncodilatador de ambos dura aproximadamente 12 h, mas o início de ação do formoterol é mais rápido que o do salmeterol. A monoterapia

Quadro 1 – Broncodilatadores.

Tipos	Tipos de ação			Em desenvolvimento
	Curta	Prolongada		
	(4-6 h)	(12 h)	(24 h)	
$\beta_2$ -agonistas	Fenoterol	Formoterol	Indacaterol	Carmoterol
	Salbutamol	Salmeterol		Milveterol
	Terbutalina			GSK-642444
				BI-1744-CL
				LAS-100977
			Derivados de adamantil	
Metilxantinas	Aminofilina	Teofilina		
	Teofilina	Doxofilina		
Anticolinérgicos	Brometo de ipratrópio	Brometo de tiotrópio		Brometo de aclidínio
				Brometo de glicopirrônio
				GSK-573719
				QAT-370
				CHF 5407
				Brometo de daratrópio
				TD-4208
		Dexpirrônio		

com LABA é formalmente contraindicada e, assim, eles nunca devem ser prescritos isoladamente, mas sempre e obrigatoriamente associados à corticoterapia inalatória. A associação LABA-corticosteroide sistêmico está indicada para aqueles pacientes cronicamente sintomáticos, ou seja, sem o necessário controle clínico da enfermidade com o uso isolado de corticosteroide inalatório. Embora haja relatos de ação anti-inflamatória dos LABA, em uma meta-análise recente, concluiu-se que esse efeito não é clinicamente significativo (2).

Resumidamente, os LABA estão indicados quando não há resposta adequada ao tratamento com corticosteroides inalatórios (e assegurada adesão e técnica correta de inalação). Deve ser lembrado que mesmo a redução potencial da dose do corticosteroide sistêmico, quando usado em associação ao LABA, não assegura que os efeitos adversos não possam ocorrer, e que crianças são potencialmente mais sujeitas a tais efeitos do que adultos.

Até o momento, há apenas um  $\beta_2$ -agonista de ultralonga duração no mercado, o indacaterol. Seu efeito broncodilatador tem início em poucos minutos e permanece por 24 h. Outros  $\beta_2$ -agonistas de ultralonga duração vêm sendo desenvolvidos (Quadro 1) e, possivelmente, estarão disponíveis em breve (3).

### **Mecanismo de ação**

A ação broncodilatadora dos  $\beta_2$ -agonistas se dá através da ativação do receptor  $\beta_2$ -adrenérgico ( $R\beta_2A$ ) acoplado à proteína G na superfície celular. A ativação desse receptor leva ao aumento da atividade da adenilciclase, enzima que catalisa a conversão do ATP em AMPc. Esse último se liga na unidade regulatória da proteína quinase A, promovendo a liberação de sua unidade catalítica que causa fosforilação de um grande número de proteínas alvo, relaxando o músculo liso peribrônquico. O AMPc inibe a liberação de cálcio dos depósitos intracelulares e reduz o influxo de cálcio através da membrana, auxiliando o relaxamento da musculatura lisa e a broncodilatação (4). A ativação do  $R\beta_2A$  também potencializa a atividade anti-inflamatória dos glicocorticosteroides, aumentando a translocação do receptor de glicocorticosteroide do citoplasma para o núcleo da célula (5).

### **Efeitos adversos**

Um pequeno grupo de asmáticos está sujeito a efeitos adversos dos LABA. Ainda não está estabelecido se isso se deve a particularidades genotípicas ou fenotípicas que geram suscetibilidade a um efeito específico desses fármacos. Para minimizá-los e mesmo torná-los praticamente remotos, cabe salientarmos novamente que eles devem ser administrados juntamente com corticosteroides inalatórios e em um mesmo dispositivo inalatório. As evidências atuais indicam que seria necessário o recrutamento de dezenas ou mesmo de centenas de milhares de pacientes para se determi-

nar com precisão a taxa real de efeitos adversos dos LABA, o que torna praticamente impossível a realização de ensaios clínicos com esse objetivo (6).

Ademais, eles só devem ser prescritos para crianças maiores de quatro (salmeterol) ou seis anos (formoterol). A relação risco benefício será vantajosa quando respeitados esses critérios e pode se traduzir pela menor frequência de hospitalizações por asma.

A variedade nas respostas clínicas aos  $\beta_2$ -agonistas pode ser devida, em parte, a variações genéticas. Até o momento, foram identificados 49 polimorfismos para o gene dos agonistas dos receptores  $\beta_2$  adrenérgicos. Porém, o real papel dos polimorfismos na patogênese e no tratamento de formas particulares da asma ainda está por ser esclarecido (7).

### **METILXANTINAS**

Historicamente, o emprego das metilxantinas no tratamento da asma remonta ao século XVIII, quando médicos recomendavam que os asmáticos bebessem café forte para o tratamento da dispneia. Em 1860, essa recomendação fazia parte do livro texto de Salter (8). Desde então, o uso clínico das metilxantinas (aminofilina e teofilina) no tratamento da asma passou a ser estudado, e elas já foram os medicamentos mais prescritos para asmáticos em todo o mundo.

Entretanto, com o desenvolvimento de novos fármacos broncodilatadores mais potentes e seguros, particularmente os  $\beta_2$ -agonistas, o emprego das metilxantinas foi reduzido. Seu emprego associado aos  $\beta_2$ -agonistas ou aos anticolinérgicos em doses plenas promove um efeito broncodilatador adicional e pode estar associado a eventos adversos como, por exemplo, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, tremores e arritmias (9,10). Atualmente, as metilxantinas são recomendadas para aqueles asmáticos que não atingem o controle com o emprego regular de corticosteroides e  $\beta_2$ -agonistas inalatórios de ação prolongada ou para aqueles que não têm acesso a esses medicamentos (11).

As metilxantinas são broncodilatadores efetivos, dotadas de propriedades anti-inflamatórias, administradas pela via oral, com velocidade de início de ação e tempo de duração de seus efeitos razoáveis. Durante muitos anos, acreditou-se que o efeito primário das metilxantinas na asma era devido a sua capacidade de relaxar a musculatura lisa dos brônquios. Entretanto, posteriormente, foi demonstrado que a teofilina é capaz de inibir a broncoconstrição induzida por diferentes fatores, como por exercício, indução por metacolina, histamina ou antígenos (12). Como esse efeito é obtido com concentrações baixas, habitualmente inferiores às dos broncodilatadores, é possível que os mecanismos broncodilatadores sejam independentes daqueles broncoprotetores. Estudos sobre esses últimos demonstraram que a teofilina possui efeitos inibitórios sobre as principais células — mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e macrófagos — envolvidas no

processo inflamatório das vias aéreas, característico da asma (13-16). Há indícios de que os mecanismos moleculares responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios da teofilina sejam diferentes daqueles dos corticosteroides (17). Diversos mecanismos moleculares foram propostos para explicar as ações broncodilatadora e imunomoduladora das metilxantinas nas vias aéreas de asmáticos. Os mecanismos ligados à broncodilatação incluiriam inibição de fosfodiesterases, antagonismo do receptor de adenosina, estímulo da liberação de catecolamina e elevação do nível intracelular de cálcio. Os mecanismos envolvidos com os efeitos anti-inflamatórios ainda não estão claros; é provável que envolvam, entre outros, a ativação da histona desacetilase no epitélio da via aérea, suprimindo a produção de mediadores inflamatórios tanto pelas células estruturais como pelas células inflamatórias infiltrantes.

Ensaio terapêuticos demonstraram que a teofilina pode reduzir os sintomas crônicos da asma, melhorar a função pulmonar e a tolerância ao exercício, reduzir a necessidade de medicação de resgate e facilitar a retirada de corticosteroides orais (18). O ponto negativo das metilxantinas reside na proximidade entre as doses terapêuticas e as tóxicas, além de a faixa terapêutica ser estreita. Estudos farmacodinâmicos em humanos indicaram que a broncodilatação costuma ocorrer com concentrações séricas de teofilina de 5-20 µg/mL, de modo dose-dependente (19) e que os efeitos tóxicos podem ocorrer nas concentrações mais elevadas da faixa terapêutica. Esses efeitos também podem estar relacionados ao uso concomitante de outros fármacos. Alguns antibióticos (quinolonas, eritromicina e isoniazida), bloqueadores H<sub>2</sub>, propranolol, bloqueadores de canal de cálcio, anticoncepcionais orais, cafeína e vacina contra influenza reduzem o *clearance* da teofilina ou interferem com seu metabolismo hepático, podendo propiciar toxicidade. Por outro lado, fenobarbital, fenitoína, furosemida, tabagismo e broncodilatadores (salbutamol e isoproterenol) venosos podem aumentar o *clearance* da teofilina, reduzindo seus efeitos. Outros fatores, como dieta rica em carboidratos e pobre em proteínas, presença de alimento no estômago em crianças, febre, infecção viral, cor pulmonale, edema pulmonar, doença hepática e gravidez podem reduzir o *clearance* da teofilina e causar toxicidade. Os efeitos tóxicos não potencialmente letais incluem náusea, vômito, pirose, tremor, cefaleia, ansiedade e insônia. Convulsões e arritmias representam os efeitos tóxicos que podem levar à morte.

Finalizando, principalmente em função de seu baixo custo, a despeito de sua potência broncodilatadora ser inferior ao dos β<sub>2</sub>-agonistas e de seu uso agre-

gar riscos potenciais, seu papel imunomodulador e seu sinergismo com os corticosteroides fazem com que ela seja mantida no arsenal medicamentoso da asma, em adultos, tendo valor em situações particulares.

## ANTICOLINÉRGICOS

No sistema motor parassimpático regulador do tônus broncomotor, a estimulação dos receptores M1 e M3 media o efeito broncoconstritor, enquanto a estimulação do receptor M2 antagoniza esse efeito, inibindo a liberação de acetilcolina. Assim, um medicamento antimuscarínico ideal para o tratamento da asma deveria inibir os receptores M1 e M3, sem agir sobre o M2 (20).

Os antagonistas muscarínicos, ou anticolinérgicos inalatórios, usados no tratamento do asmático são os brometos de ipratrópio (BI) e de tiotrópio (BT). Têm poucos efeitos colaterais, que incluem boca seca, retenção urinária e cefaleia. O BI tem ação curta (3-6 h após inalação) e o BT tem ação prolongada. Esse último tem como propriedade a afinidade prolongada pelos receptores M1 (14,6 h de inibição) e M3 (34 h de inibição) e por se dissociar rapidamente do receptor M2 (4 h). Assim, ele pode ser considerado um inibidor seletivo M1 e M3 de longa duração (21).

Ao menos teoricamente, a associação do BI ao β<sub>2</sub>-agonista tem sinergismo no efeito broncodilatador. Como os mecanismos de ação broncodilatadora de cada uma das duas classes de medicação são diferentes, essa associação está indicada especialmente no tratamento das crises graves de asma (22,23). Nos casos de crise grave em crianças, foi demonstrado em uma meta-análise que o tratamento de cada sete pacientes com a associação BI e β<sub>2</sub>-agonista é capaz de evitar a hospitalização de um deles. Uma vez que boa parte dos estudos avaliou o impacto nas taxas de hospitalização, a sua relevância clínica esbarra, sobretudo, na ampla diferença de critérios de hospitalização entre diferentes países e mesmo entre regiões de um mesmo país (23). Portanto, ainda são necessários trabalhos que verifiquem a eficácia do BI em outros desfechos, como a duração da hospitalização, o tempo necessário de uso de oxigênio durante a exacerbação e a taxa de transferência para UTI.

Atualmente, vêm sendo desenvolvidos novos anticolinérgicos de longa duração. Uma qualidade importante nesses novos fármacos, o que permite utilizá-los uma vez ao dia, é que esses anticolinérgicos aliem grande seletividade e dissociação lenta dos receptores muscarínicos M3. Há diversos fármacos em desenvolvimento (3), em diferentes etapas de pesquisa (Quadro 1), e só o futuro dirá quais irão agregar valor ao arsenal terapêutico da asma.

## REFERÊNCIAS

1. Gibson PG, Powell H, Ducharme F. Long-acting beta-2 agonist as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2005;(4):CD005076.
2. Sindi A, Todd DC, Nair P. Antiinflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136(1):145-54.
3. Cazzola M, Matera MG. Emerging inhaled bronchodilators: an

- update. *Eur Respir J*. 2009;34(3):757-69.
4. Giembycz MA, Newton R. Beyond the dogma: novel beta2-adrenoceptor signalling in the airways. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1286-306.
  5. Roth M, Johnson PR, Rüdiger JJ, King GG, Ge Q, Burgess JK, et al. Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet*. 2002;360(9342):1293-9.
  6. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Safety of long-acting  $\beta$  agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax*. 2012;67(4):342-9.
  7. Chung LP, Wateter G, Thompson PJ. Pharmacogenetics of  $\beta$ 2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting  $\beta$ -agonists and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(3):312-26.
  8. Salter HH. On asthma: its pathology and treatment. London: Churchill Livingstone; 1860.
  9. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002742.
  10. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001276.
  11. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child*. 1998;79(5):405-10.
  12. Pauwels R, Van Renterghem D, Van der Straeten M, Johannesson N, Persson CG. The effect of theophylline and enprofylline on allergen-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76(4):583-90.
  13. Takeuchi M, Hayakawa A, Takagi K, Hiramatsu K, Shimizu Y, Matsumoto S, et al. Theophylline induces apoptosis of the IL-3 activated eosinophils of patients with bronchial asthma. *Apoptosis*. 1999;4(6):461-8.
  14. Weston MC, Anderson N, Peachell PT. Effects of phosphodiesterase inhibitors on human lung mast cell and basophil function. *Br J Pharmacol*. 1997;121(2):287-95.
  15. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet*. 1994;343(8904):1006-8.
  16. Rosenthal LA, Taub DD, Moors MA, Blank KJ. Methylxanthine-induced inhibition of the antigen- and superantigen-specific activation of T and B lymphocytes. *Immunopharmacology*. 1992;24(3):203-17.
  17. Jaffar ZH, Sullivan P, Page C, Costello J. Low-dose theophylline modulates T-lymphocyte activation in allergen-challenged asthmatics. *Eur Respir J*. 1996;9(3):456-62.
  18. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1380-8.
  19. Mitenko PA, Ogilvie RI. Pharmacokinetics of intravenous theophylline. *Clin Pharmacol Ther*. 1973;14(4):509-13.
  20. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(4):345-51.
  21. Gross NJ. Tiotropium bromide. *Chest*. 2004;126(6):1946-53.
  22. Rodrigo GJ, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest*. 2002;121(6):1977-87.
  23. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(9):740-6.