

TOSSE E BRONCOESPASMO Desafios diários. **ALGO DE NOVO?**

Dr. Raul Emrich Melo

Especialista em alergia pela
Associação Brasileira de Alergia
e Imunopatologia, mestre e
doutor pela UNIFESP / EPM,
pesquisador associado da
disciplina de alergia - UNIFESP
CRM 63726



Mantecorp

TOSSE E BRONCOESPASMO Desafios diários.

ALGO DE NOVO?

Dr. Raul Emrich Melo

Poucas situações são tão comuns em um atendimento médico como a queixa de tosse e peito cheio, seja, ou não, associada à febre. Frequentemente, casos como esses são confusos. A própria terminologia dá uma medida da dificuldade de diferenciar asmáticos de não asmáticos, ou seja, quem evoluirá futuramente sem a repetição dos sintomas, ou se haverá necessidade de um tratamento prolongado para aqueles que já “chiaram” alguma vez. Broncopatia, sibilância, broncoespasmo e bronquite catarral são termos conhecidos. Além desses, pseudoasma¹, bronquite protraída², tosse úmida³ também são encontrados na literatura. A simples pesquisa no MEDLINE da palavra “bronquite” associada à “sibilância” resultou em 885 artigos⁴. No universo infantil, o termo “criança” adicionado a “bronquite” leva a resultados ainda mais surpreendentes: 5.763 artigos⁴. Chang et al. acreditam, por exemplo, que menos atenção foi depositada na colonização bacteriana endobrônquica devido ao menor número de casos de bronquiectasia não fibrocística e ao “intenso foco na asma”³. De fato, boa parte dos pacientes que têm sibilância na faixa etária pediátrica e mesmo na vida adulta não são, a rigor, asmáticos. Para tentar solucionar essa equação, o grupo de Tucson⁵, ao observar que os pacientes sibilantes podiam ser divididos em grupos diferentes, sugeriu 3 fenótipos distintos: bebês chiadores não alérgicos, sibilantes transitórios, e os asmáticos propriamente ditos, estes com IgE aumentada e testes positivos para alérgenos do ambiente.

Uma das maneiras de se estudarem os sintomas respiratórios, tanto em adultos como em crianças, é a prova de desencadeamento, útil não só quando se deseja compreender melhor a fisiopatologia (eventualmente diferenciando os fenótipos citados), mas também quando se quer analisar a resposta a um determinado medicamento. O exercício sob supervisão, em laboratório ou em pesquisa de campo, é uma dessas opções.

Em estudo publicado em 2007⁶, 90 crianças e adolescentes acompanhadas em nosso

ambulatório de alergia iniciaram assintomáticas o teste de desencadeamento em bicicleta ergométrica. Algumas delas não tinham uma crise de broncoespasmo havia um ano. No entanto, após quatro ou cinco minutos pedalando intensamente, com frequência cardíaca atingindo níveis submáximos, pudemos observar, em alguns pacientes, a apresentação da tosse antes de terminada a atividade física e, ao final, em 53 deles (59% do total) a espirometria evidenciou queda de pelo menos 10% do volume expiratório forçado em 1 segundo.

A alteração da função pulmonar, e aí está uma observação interessante, nem sempre foi acompanhada por dispneia. Em pelo menos 6 pacientes, a tosse foi o único sintoma. Na metade deles, nenhum sinal à ausculta pulmonar, deixando inútil nosso “companheiro” mais fiel, o estetoscópio.

É razoável admitir que o broncoespasmo também possa se manifestar dessa forma, com poucos sintomas e, às vezes, somente com a tosse produtiva em parte dos pacientes que procuram atendimento médico.

Em que situações a tosse isolada poderia ser aplacada com um broncodilatador, ou mucolítico, é motivo de controvérsia⁷. Até porque o médico dificilmente terá a oportunidade de proceder as provas de função pulmonar. Na faixa etária pediátrica, especificamente, encontrar dados na anamnese que possam elucidar o quadro torna-se ainda mais importante. Recentemente, em artigo publicado na revista *Journal of Pediatrics*, Riveira-Spoljaric et al.⁸ analisaram o relato parental de sintomas em 238 crianças de um a cinco anos de idade em episódios de infecção respiratória. O sintoma mais referido foi nasal, mas a tosse intensa foi o fator que mais se correlacionou com a presença de broncoespasmo.

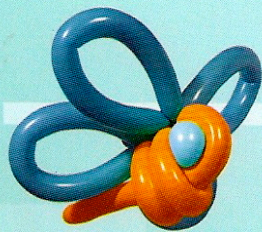
Observamos, dessa forma, que as crianças pequenas com tosse recorrente ficam muitas vezes em uma espécie de “limbo diagnóstico”. Sabemos o porquê: testes e provas séricas para alergia são frequentemente negativos, há virtual impossibilidade de realizar uma prova de

função pulmonar, existe a facilidade de tossir devido às agressões do meio ambiente e maior suscetibilidade às infecções virais repetidas. Expressões usadas por médicos como “peito cheio”, “começo de pneumonia”, “raio-x com um pouco de secreção (ou mancha)” dão conta desse dilema. Nem os pacientes adultos escapam dessa “bruma diagnóstica”.

Neste cenário, os antitussígenos, mucolíticos e descongestionantes são bastante receitados. Atire a primeira pedra quem nunca orientou uma medicação para tosse com eficácia pelo menos duvidosa a fim de ganhar tempo em uma doença autolimitada. De forma geral, essas medicações têm sido usadas sem que a literatura médica tenha comprovado sua eficácia. Infelizmente, os efeitos colaterais nesse caso são frequentes⁹, sem contar os casos de morte não explicadas¹⁰.

Quando se trata de uma doença viral que tem melhora de seus sintomas após cinco a dez dias, é de se esperar que qualquer tipo de tratamento surta efeito. É o caso de fitoterápicos, que registram evolução positiva do tratamento após uma semana, mas que não comparam o resultado a um grupo-controle, ou de droga ativa¹¹. Mesmo quando pareado por placebo, várias opções já mostraram alguma eficácia na melhora aguda do broncoespasmo. Cafeína¹², anestésico local¹³, vitamina C¹⁴, frutas frescas¹⁵ são exemplos. Em nosso serviço, também observamos prevenção dos sintomas da broncoconstrição com o uso da furosemda inalada¹⁶.

Mesmo o cromoglicato de sódio, referendado pela literatura, tem sido abandonado em virtude do surgimento de opções mais eficazes. A acebrofilina, associação de uma teofilina ao ambroxol, parece ter algum efeito na melhora dos sintomas em um estudo de 1994 produzido por um grupo mexicano¹⁷ na bronquite crônica em adultos, e em um estudo italiano de 1995¹⁸ em DPOC e asma, também em adultos. São quatro os estudos na literatura que aparecem no MEDLINE quando se pesquisa a palavra “acebrophylline”⁴. Ao compararmos com os 3.497 artigos que resultam da pesquisa sob a palavra “terbutaline” e dos 107 artigos



referentes à pró-droga da terbutalina, o bambuterol, entendemos porque o principal e mais amplo consenso da especialidade, o GINA¹⁹, não faz referência à acebrofilina.

Os broncodilatadores, como a terbutalina, também exercem os efeitos muco reguladores atribuídos à acebrofilina, como o aumento da produção de surfactante²⁰. A falta de surfactante (em quantidade ou qualidade) pode ter um papel na ocorrência do broncoespasmo²¹. Mas existem dificuldades em relação à administração e aos efeitos colaterais dos broncodilatadores. A inalação com fenoterol, fora do ambiente hospitalar, torna-se difícil quando prescrita para uso mais frequente do que duas vezes ao dia, e a administração por via oral aumenta a frequência dos efeitos colaterais²². Aliás, o próprio fenoterol inalado, abandonado em

diversos países devido à maior incidência de tremor, taquicardia e suspeita de efeitos deletérios cardíacos²³, aumenta o preconceito em relação a essa categoria de drogas.

Nesses casos descritos, a única opção terapêutica por via oral, em posologia cômoda de dose única diária, é uma droga que produz broncodilatação comparável às formulações de teofilina de liberação lenta²⁴: o bambuterol²⁵. Por ser mais lipofílico que a terbutalina, distribui-se mais no compartimento extracelular e, desta forma, funciona como um reservatório²⁶. Além disso, a parte terbutalina da molécula de bambuterol também é protegida em grande parte de ser metabolizada no intestino e na primeira passagem pelo fígado, resultando em uma concentração plasmática constante, ao contrário de outros broncodilatadores orais²⁷.

Apesar de o bambuterol ser uma pró-droga, pode ser considerado um **exclusivo B2 agonista de longa ação para uso em crianças a partir de dois anos de idade. A recomendação de uma tomada noturna significa bom padrão de proteção durante a noite²⁸ – período em que os sintomas respiratórios costumam ser mais intensos²⁹ – além de menor incidência de efeitos colaterais²⁷.**

Além da absorção não ser influenciada pela ingestão de alimentos, há um aspecto peculiar na utilização do bambuterol: a dosagem. As crianças formam menos terbutalina que os adultos; portanto, orienta-se a mesma dose a partir de 6 anos de idade, em crianças e adultos: 10 ml a 20 ml, uma vez ao dia. Para crianças entre dois e seis anos, 10 ml²⁷.

Bambuterol e seus metabolitos são excretados principalmente pelos rins. Em caso de diminuição da função renal, a dose deve ser reduzida pela metade; a fim de evitar o tremor e a palpitação.

Também se recomenda a mesma redução para pacientes descendentes de orientais, devido às variações genéticas na expressão da butirilcolinesterase, enzima que hidrolisa o bambuterol em

terbutalina³⁰. Como o Brasil é o exemplo máximo da mistura de grupos humanos, é bastante razoável introduzir a dosagem gradativamente na primeira vez que o paciente tem contato com este broncodilatador. Assim, poderá ser avaliado ao longo dos primeiros dias para se determinar a dose ideal:

1º dia: 5ml, à noite

2º dia em diante: 10 ml

Opção de aumento da dose até 20 ml, a partir dos 6 anos de idade, conforme resposta terapêutica e tolerância ao broncodilatador.

Concluindo, podemos dizer que o bambuterol, uma droga com eficácia semelhante ao salmeterol³¹, é uma nova opção terapêutica para quadros de broncoespasmo e tosse produtiva em crianças, podendo ser utilizado conjuntamente a outro broncodilatador, na forma inalada, conforme o necessário.

À medida que a crise é controlada com a adição do B2 agonista inalado, no primeiro ou segundo dia dos sintomas, o efeito terapêutico do bambuterol aumenta, a resposta de sua

farmacocinética é observada, e a necessidade da droga inalada diminui, tornando mais confortável a resolução do quadro.

Referências

1. Anbar RD. Pseudo-asthma revisited. *Pediatrics* 2008;121(1):221.
2. Patsky HL, Acworth JP, Clark R, Thearle DM, Masters IB, Chang AB. Asthma and protracted bronchitis: who fares better during an acute respiratory infection? *J Paediatr Child Health*. 2009;45(1-2):42-7.
3. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(6):519-31.
4. U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Pesquisa (bronchitis) AND (children) realizada em 02/05/2009.
5. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from the epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:155-161.
6. Melo RE, Solé D. Diagnóstico diferencial da asma induzida por exercício: um desafio para o especialista. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2007;30(3):81-86.
7. Chang AB, Phelan PD, Carlin JB, Sawyer SM, Robertson CF. A randomised, placebo controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch Dis Child* 1998;79(1):5-11.
8. Rivera-Spoljaric K, Chinchilli VM, Camera LJ, Zeiger RS, Paul IM, Phillips BR, Taussig LM, Strunk RC, Bacharier LB. Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network. Signs and Symptoms that Precede Wheezing in Children with a Pattern of Moderate-to-Severe Intermittent Wheezing. *J Pediatr*. 2009 [Epub ahead of print].
9. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. Adverse Events From Cough and Cold Medications in Children *Pediatrics* 2008; 121 (4), 783-787.
10. Chang CY, Sachs HC, Lee CE. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics*. 2009;123(2):e358-9.
11. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G, Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 2009;16(1):17-24.
12. Martinez Y, Deby G. Effects of coffee on the respiratory system. *Rev Mal Respir* 1992;9(6):587-92.
13. Groeben H, Peters J. Lidocaine exerts its effect on induced bronchospasm by mitigating reflexes, rather than by attenuation of smooth muscle contraction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(3):359-64.
14. Schachter EN, Schlesinger A. The attenuation of exercise-induced bronchospasm by ascorbic acid. *Ann Allergy* 1982;49(3):146-51.
15. Cook DG, Carey IM, Whincup PH, Papacosta O, Chirico S, Bruckdorfer KR, Walker M. Effect of fresh fruit consumption on lung function and wheeze in children. *Thorax*. 1997 Jul;52(7):628-33.
16. Melo RE, Solé D, Naszpit CK. Comparative efficacy of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):204-9.
17. Perez Neria J; Serna Paniagua C. Valoración clínica y funcional del efecto broncodilatador y mucorregulador de la acebrofilina en la terapéutica de la bronquitis crónica. *Invest Med Int* 1994;21(2):67-71.
18. Beutcke G. Acetophylline and theophylline in the treatment of bronchial asthma: an open comparative, randomized study. *Acta Therapeutica* 1995;21(2):101-111.
19. Global Initiative for Asthma – global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.org.
20. Padbury JF, Hobel CJ, Lam RW, Fisher DA. Sex differences in lung and adrenal neurosympathetic development in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(2):199-204.
21. Kurashima K, Fujimura M, Matsuda T, Kobayashi T. Surface activity of sputum from acute asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1254-9.
22. Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med* 2003;2(4):267-97.
23. Garrett J, Kolbe J, Richards G, Whitlock T, Rea H. Major reduction in asthma morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand: what lessons have been learned? *Thorax* 1995;50(3):303-11.
24. Laursen LC, Taudorf E, Gnosspelius Y, Gymnase E, Weeke B. Long-term oral therapy of asthma with terbutaline and theophylline, alone and combined. *Eur J Respir Dis* 1985;66(2):82-90.
25. Pedersen BK, Laursen LC, Gnosspelius Y, Faurchou P, Weeke B. Bambuterol: effects of a new anti-asthmatic drug. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29(4):425-7.
26. Nyberg L, Rosenberg J, Weibull E, Jönsson S, Kennedy BM, Nilsson M. Pharmacokinetics of bambuterol in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(5):471-8.
27. Holstein-Rathou NH, Laursen LC, Madsen F, Svendsen UG, Gnosspelius Y, Weeke B. Bambuterol: dose response study of a new terbutaline prodrug in asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30(1):7-11.
28. Petrie GR, Chookang JY, Hassan WU, Morrison JF, O'Reilly JF, Pearson SB, Shneerson JM, Tang OT, Ning AC, Turbitt ML. Bambuterol: effective in nocturnal asthma. *Respir Med* 1993;87(6):581-5.
29. D'Alonzo GE, Snolenski MH, Feldman S, Gnosspelius Y, Karlsson K. Bambuterol in the treatment of asthma. A placebo-controlled comparison of once-daily morning vs evening administration. *Chest* 1995;107(2):406-12.
30. Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of bambuterol. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(4):246-56.
31. Wellaert B, Ostheert J, Arnold B. Long acting beta2 agonists: a comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J* 1995;8: 15.