

**MANEJO DO BRONCOESPASMO** com um  
broncodilatador de longa ação por via oral

DR. RAUL EMRICH MELO  
CRM – SP 63726

# MANEJO DO BRONCOESPASMO com um broncodilatador de longa ação por via oral.

Dr. Raul Emrich Melo -CRM – SP 63726 - Especialista em Alergia e Imunologia,  
Doutor pela UNIFESP e pesquisador associado da Disciplina de Alergia.

Pacientes com broncoespasmo mentem quando se trata de seguir uma receita médica? E os pais das crianças, igualmente faltam com a verdade?

*Patients don't lie!* Este foi o sugestivo título de um artigo publicado recentemente por Moldrup e colaboradores<sup>1</sup>. Para os autores dinamarqueses, os pacientes não mentem; pelo menos quando têm a opção de relatar sinceramente que não seguiram as recomendações prescritas. Falar a verdade, no caso, englobava a fatia próxima dos 50% que admitiram não terem feito o que tinha sido orientado. Resta saber o que os autores pensam da outra metade dos pacientes.

Em estudo publicado na revista *American Review of Respiratory Diseases*<sup>2</sup>, apesar de 73% relatarem o uso rigoroso da medicação inalada, apenas 15% realmente seguiram a receita. Pior: antes da consulta de retorno muitos tinham descarregado o *spray* para dar a impressão de utilização correta, pois não sabiam que o aparelho tinha o registro do horário exato em que cada dose era expelida.

Note que esses estudos tratavam do aerossol, uma maneira de administrar medicamentos que consome muito menos tempo e desperta menos reações contrárias das crianças quando comparada à nebulização<sup>3</sup>. Aliás, é difícil encontrar estudos recentes com a velha técnica caseira que utiliza o aparelho de inalação. Este é um hábito bem menos comum em países de língua inglesa, por exemplo, pois já é fato notório que não há quem consiga repetir o procedimento várias vezes ao dia.

Além disso, em um “task force” da Sociedade Respiratória Europeia, que resultou em um guia para o uso de nebulizadores<sup>5</sup>, foi salientada a diferença de eficácia em até 10 vezes entre os aparelhos à venda no mercado, pois muitos fatores podem influenciar a quantidade de medicação que chega à árvore respiratória: fluxo de ar, tamanho das partículas geradas, propriedades físico-químicas do remédio, tempo da inalação, volume residual, além de outros detalhes.

A nebulização – continua o guia europeu – pode ser considerada em três situações: 1) quando são necessárias altas doses de um broncodilatador; 2) se é prescrita a desoxirribonuclease, ou um antibiótico, na forma inalada; 3) quando o paciente não tem condições de usar outros aparelhos/*devices*.

No passado – completa o artigo – nebulizadores eram usados de forma extensiva em crianças; no entanto, muitos hospitais europeus ainda usam esta forma de inalação, pois há menor necessidade de educação e cooperação do paciente<sup>4</sup>.

Em suma: receitas de remédios inalados são entregues em mãos, mas não são obedecidas. Será que nós, médicos, também não colaboramos para esse descompasso, acreditando que estamos prescrevendo algo que é fácil de ser seguido?

Quando orientamos uma medicação para uso inalatório, a verdade é que nem sempre estamos convencidos de que o paciente a usará. No máximo, talvez, em um início de tratamento, quando a criança está tão abatida que nem tem forças de repudiar o vapor facial. Em pouco tempo o rigor é abandonado e mais moléculas de fenoterol pousarão na mobília do que na árvore brônquica. Lembremos que o distanciamento de apenas 2 cm da máscara facial, por exemplo, já é suficiente para fazer decair consideravelmente a eficácia da inalação. A respiração nasal durante a nebulização, mais frequente em crianças pequenas, reduz a eficácia do procedimento em 50%<sup>5</sup>. A falta de seguimento no controle de um broncoespasmo gera mais retornos, confusões diagnósticas e excesso de medicação.

Se estamos no passado, como sugere a Sociedade Europeia, receitando majoritariamente broncodilatadores em aparelhos de nebulização, teremos um longo caminho para mudar este contexto. Enquanto isso, o que fazer?

Inicialmente, vamos lembrar o quadro que figura entre as queixas mais comuns em um Pronto Atendimento: Chiado, ronco no peito, tosse produtiva e sibilos isolados nem sempre significam a presença de asma, mas denotam uma resposta de espasmo brônquico, dificultando a ventilação pulmonar, associada à infecção viral em mais de 70% dos casos (Huijskens2012). Novos agentes, como o metapneumovírus, bocavírus e variantes do coronavírus também têm sido implicados na fisiopatologia<sup>7</sup>.

Quando o paciente ainda não foi avaliado por um especialista, que terá o tempo suficiente e a possibilidade do retorno para checar se os *devices* estão sendo corretamente utilizados, ou quando casos isolados de broncoespasmo não demandam um acompanhamento rigoroso, a medicação por via oral pode ser uma opção válida, principalmente se tiver um prolongado tempo de ação<sup>8</sup>.

O problema é que por muitos anos os formadores de opinião bateram na mesma tecla: broncodilatador deve ser administrado apenas por via inalatória! De fato, salbutamol, terbutalina e fenoterol, os melhores e mais seguros relaxantes seletivos da musculatura brônquica, quando ingeridos na forma de xarope, têm um pico sérico elevado e logo em seguida uma queda brusca, como já se sabe desde a década de 1970<sup>9</sup>. Como resultado, serão observados muitos efeitos colaterais. Até retenção urinária já foi relatada<sup>10</sup>.

O fato é que, ao lidarmos com um broncoespasmo, ou seja, uma contração exagerada dos músculos que envolvem os brônquios, a melhor abordagem ainda é a promoção do relaxamento desta musculatura. Poucos pacientes têm ideia de que este é o objetivo quando o médico prescreve um broncodilatador.

No final da Segunda Guerra, fisiologistas ainda estavam confusos com os efeitos da adrenalina, uma droga que às vezes produzia um efeito excitatório e, em outros momentos, inibitório, em uma grande variedade de células do corpo humano. O americano Raymond Ahlquist sugeriu então, em 1948, que existiriam dois tipos de receptores, alfa e beta, que explicariam a dualidade<sup>11</sup>.

Mas a divisão se mostrou excessivamente simples. O surgimento de bloqueadores seletivos nas décadas posteriores demandou nova reclassificação de cada grupo de receptores. No caso dos beta adrenérgicos, o tipo 1 poderia ser encontrado córtex cerebral, coração e pulmão. Os receptores beta-2, por sua vez, estariam na placenta, tecido adiposo, pulmão, coração e cérebro. O tipo 3, com pouca afinidade ao propranolol, teria limitada distribuição, majoritariamente no trato gastrintestinal.

Tremor, taquicardia e a antiga suspeita de efeitos cardíacos graves foram fatores que mantiveram por muito tempo o receio da prescrição dos beta-2 agonistas, mesmo entre os médicos<sup>12</sup>. Afinal, por volta de 20% dos beta-receptores cardíacos são do tipo 2. Desde a década de 1990, no entanto, já sabemos que o maior risco resulta do uso isolado de broncodilatadores em casos graves de asma, adicionado à falta de corticoide inalado. Ou seja, são os brônquios que entram em colapso e não o coração<sup>13</sup>.

Até alguns anos atrás, a falta de boa opção pela via oral tinha aberto uma brecha para o uso de medicações não referendadas pela literatura científica. Mucolíticos, antitussígenos e descongestionantes já foram bastante receitados, resultando em falha terapêutica, efeitos colaterais indesejados<sup>21</sup> e casos de morte não esclarecidas<sup>21</sup>.

Os consensos de especialidades, no entanto, mesmo quando produzem um documento de alta qualidade, como o guia da Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>15</sup>, deixam o prontossocorrista sem opção quando o assunto é tratamento domiciliar (quadro1). Em se tratando de crianças abaixo de cinco anos, a recomendação<sup>15</sup>, diz o GINA, é não usar broncodilatadores por via oral, pois eles têm demorado início de ação<sup>16</sup>.

Ora, por que as vias de administração têm que ser exclusivas? Por que não combinar uma medicação oral que tenha efeito prolongado com as drogas inaladas que, apesar do início rápido, são usadas em menor frequência que a ideal?

Sandström e colaboradores observaram, em pacientes adultos, melhora significativa dos sintomas de falta de ar, tosse e sibilos quando utilizaram conjuntamente o único beta-2 adrenérgico de longa ação por via oral – bambuterol – e um broncodilatador de curta ação por via inalada<sup>17</sup>.

O gráfico de dosagem de concentração sérica de terbutalina, a droga efetiva que vai sendo liberada com a metabolização do bambuterol, mostra que o pico acontece por volta de 4 horas após, exatamente quando a última inalação de beta-2 agonista de curta ação perde seu efeito (Gráfico 1). **Neste estudo, o bambuterol foi administrado em pré-escolares nas doses de 5 mL (2x/dia) e 10 mL (1x/dia)<sup>8</sup>. Digno de nota é o fato de níveis terapêuticos persistirem por até 24 horas.**

Em acompanhamento de crianças entre dois e 12 anos de idade, também foi permitido o uso de nebulizações com fenoterol e ipratrópio conforme a necessidade<sup>18</sup>. Como relataram os autores, “a administração de aerossóis nem sempre é simples em crianças devido aos pequenos volumes correntes, baixos picos de fluxo e estreitas vias aéreas centrais”. **O mais surpreendente deste estudo foi a manutenção do bambuterol por um ano, com bom padrão de segurança.**

Isso não significa que passaremos a recomendar um broncodilatador isolado para prevenção de crises, mas mostra que não é necessário recear por seu uso até ocorrer a remissão completa de um quadro agudo de broncoespasmo. Em alguns casos, a crise pode demorar por duas a três semanas antes que os últimos sinais de tosse desapareçam.

**A rigor, o bambuterol é uma prodroga, mas se comporta como um beta-2 agonista de longa ação e pode ser receitado a crianças a partir de dois anos de idade.** Recomenda-se sua utilização como dose única noturna de 10 mL<sup>19</sup>, mas já foram publicados estudos com administração pela manhã<sup>20</sup>, também 5 mL de 12/12h<sup>8</sup>, ou então doses menores (5 mL) com possibilidade de aumento, caso não houvesse resposta terapêutica satisfatória<sup>17</sup>.

Considerando que se recomenda uma dose menor em pessoas que tenham ascendência oriental, devido às diferenças de ação da butirilcolinesterase, enzima que hidrolisa o bambuterol em terbutalina<sup>20</sup>, pode ser razoável iniciar com a dose de 5 mL em pacientes que nunca tenham utilizado a droga antes e, conjuntamente, inalações de fenoterol ou salbutamol. Obviamente, crises com maior intensidade demandam a adição do corticoide por via oral ou parenteral.

**Sugestão para tratamento de crises não graves de broncoespasmo: inalações com fenoterol 2 a 4 vezes ao dia, conforme necessidade + Bambuterol 5 mL, uma vez ao dia, à noite (ou 2x/dia) até melhora completa**

**Portanto, podemos concluir que o bambuterol, um broncodilatador de longa ação que apresenta, em estudo de Wallaert e cols.<sup>21</sup>, eficácia semelhante ao salmeterol, pode ser prescrito conjuntamente a outro broncodilatador, por inalação, conforme a necessidade. Com a menor utilização da droga inalada, que normalmente ocorre ao longo dos dias de tratamento, a proteção produzida pela classe de broncodilatadores se mantém ativa devido ao aumento da ação do bambuterol, facilitando a vida dos cuidadores.**

Com melhor controle e menos retornos, os pais não serão mais forçados a mentir sobre uma epopeia inalatória que não conseguiram acompanhar.

### Crianças pré-escolares caucasianas

Br J Clin Pharmacol. 1999;48(3):299-308.

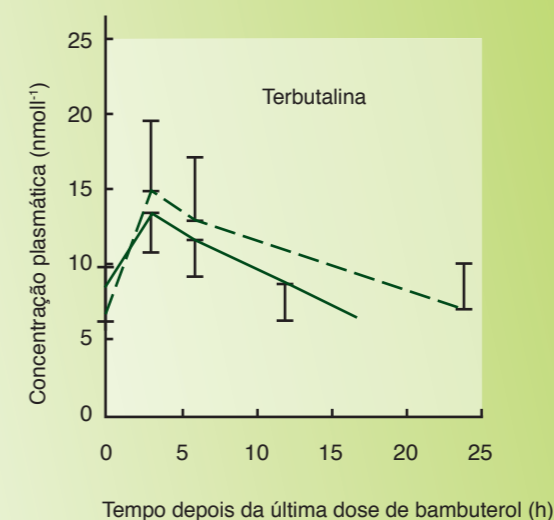


Gráfico 1: concentração plasmática de terbutalina após a administração de bambuterol por via oral (linha tracejada: 10 mL 1x/dia; linha contínua: 5 mL 2x/dia)

### Referências Bibliográficas

- Moldrup C, et al. "Patients don't lie"; a view on adherence in asthma. Pharm World Sci. 2010;32(6):795-8.
- Rand CS, et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. Am Rev Respir Dis. 1992;146(6):1559-64.
- Mason N, et al. Nebulisers or spacers for the administration of bronchodilators to those with asthma attending emergency departments? Respir Med. 2008;102(7):993-8.
- Boe J, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur Respir J. 2001;18(1):228-42.
- Pereira LFF. Bases para a escolha adequada dos dispositivos inalatórios. Disponível em: <[http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM\\_ASMA/Rev\\_Dispositivos\\_Inalat\\_Dr\\_Luiz\\_Pereira.pdf](http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_ASMA/Rev_Dispositivos_Inalat_Dr_Luiz_Pereira.pdf)>. Acesso em: 11 dez. 2012.
- Huijskens EG, et al. Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR. Virol J. 2012;9:276.
- Chung JY, et al. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. J Med Virol. 2007;79(8):1238-43.
- Ahlström H, et al. Pharmacokinetics of bambuterol during oral administration to asthmatic children. Br J Clin Pharmacol. 1999;48(3):299-308.
- Larsson S, Svedmyr N. Bronchodilating effect and side effects of beta2-adrenoceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol, and combinations thereof): a study with salbutamol in asthmatics. Am Rev Respir Dis. 1977;116(5):861-9.
- D'Auria E, et al. Urine retention in a child treated with oral salbutamol. Indian J Pharmacol. 2012;44(4):519-20.
- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol. 1948;153(3):586-600.
- Garrett J, et al. 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.
- Ziment I. Infrequent cardiac deaths occur in bronchial asthma. Chest. 1992;101(6):1703-5.
- Schaefer MK, et al. Adverse events from cough and cold medications in children. Pediatrics. 2008;121(4):783-7.
- Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org/>>. Acesso em: 11 dez. 2012.
- Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org/>>. Acesso em: 11 dez. 2012.
- Sandström T, et al. Bambuterol: clinical effects of different doses of a long-acting bronchodilator prodrug. Respiration. 1988;53(1):31-6.
- Zarkovic JP, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group. Pediatr Pulmonol. 2000;29(6):424-9.
- Petrie GR, et al. Bambuterol: effective in nocturnal asthma. Respir Med. 1993;87(8):581-5.
- Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of bambuterol. Clin Pharmacokin. 1996;31(4):246-56.
- Wallaert B, et al. Long acting beta2-agonists? A comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in asthmatic patients with nocturnal symptoms. Eur Respir J. 1995; (Suppl 19):1S.