

## Farmacologia Respiratória

L. F. de Oliveira, TSA<sup>¶</sup>

Oliveira L F — Respiratory Pharmacology. Rev Bras Anest, 1985; 35: 2: 143 - 152

The paper presents an overview of the pharmacology of the drugs acting in the respiratory system. Initially the role of the superior airways in conditioning the inspired air is discussed. The role of the cough reflex and of the mucous secretions in preserving the physiology of the respiratory system is explained. The drugs acting in the respiratory system are classified in four groups; a) Mucocinetics or expectorants; b) Bronchodilators; c) Antitussives; d) Respiratory stimulants. The effects, mechanisms of action and indications of each one are discussed.

Key - Words: BRONCODILATORS; PHARMACOLOGY: lung

**A** FARMACOLOGIA Respiratória compreende o estudo das drogas broncodilatadoras, mucocinéticas, antitussígenas e excitantes respiratórias.

### A) Funções das vias aéreas

#### I - Condicionamento:

As vias aéreas superiores têm como função o condicionamento do ar que respiramos. Entende-se por condicionamento o aquecimento (ou resfriamento) a 37°C, a umidificação (até a saturação), e a purificação das partículas em suspensão. Esses objetivos são alcançados, com particular eficiência, pelas vias aéreas superiores, especialmente pelas fossas nasais. Em condições mais adversas como extremos de temperatura, reduzida umidade no ar, excesso de partículas em suspensão (poluição) ou, quando o ar que o indivíduo respira não passa pelas fossas nasais, como no traqueotomizado ou no paciente com sonda oro-traqueal, as funções de condicionamento são parcial ou totalmente exercidas pela mucosa da traquéia e dos brônquios<sup>1,2</sup>.

A umidificação do ar inspirado é em geral feita com elevada eficiência pelos cornetos nasais, de tal modo que, o ar que atinge o laringe normalmente já se encontra saturado de vapor d'água. Essa umidificação é muito importante para evitar resseca-

mento das vias aéreas inferiores e dos alvéolos, com subsequente desorganização anátomo-funcional da unidade alvéolo-capilar e aumento da incidência de infecção. O ressecamento das vias aéreas inferiores acarreta espessamento do muco, e grande dificuldade na sua remoção (eliminação) o que aumenta a possibilidade de infecção respiratória, já que o muco, rico em mucopolissacarídeos, é excelente caldo de cultura.

A purificação do ar é feita, normalmente, também pelas fossas nasais. As partículas de grande diâmetro ficam retidas nos pelos nasais. As menores vão sendo retidas pelo muco viscoso que reveste a mucosa dos cornetos à medida que o ar turbilhona ao passar. Eventualmente as partículas menores podem atingir a traquéia e os brônquios, sendo retidas pelo muco na via aérea inferior. O muco é continuamente removido, tanto das fossas nasais quanto das vias aéreas inferiores, pelo movimento ciliar da mucosa respiratória. Essa contínua remoção do muco é sumamente importante para a toalete respiratória. Quando a secreção aumenta, em casos de excessiva poluição ou inflamação, a remoção é auxiliada pelo reflexo da tosse.

A tosse é um reflexo que cumpre dupla função protetora. Auxilia a remoção das secreções traqueobrônquicas e protege as vias aéreas inferiores de corpos estranhos. Para que a tosse, no entanto, seja efetiva é necessário que a secreção seja suficientemente fluida. Quando a secreção se espessa muito, tanto o movimento ciliar quanto a eliminação pela tosse são prejudicados.

O reflexo da tosse é deflagrado pela irritação, por secreção ou corpo estranho, do faringe, do laringe, da traquéia ou dos brônquios. Sua via aferente é o nervo vago ou o glossofaríngeo. É integrado

¶ Livre Docente em Anestesiologia e Farmacologia, UFRJ, Professor Adjunto de Farmacologia, ICB, UFRJ, Professor Adjunto de Anestesiologia, FCM, UERJ.

Correspondência para Luiz Fernando de Oliveira  
Dep. de Farmacologia, ICB, CCS-UFRJ  
21944 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 7 de outubro, 1983

Aceito para publicação em 14 de novembro de 1983

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

pelo centro da tosse no tronco cerebral. Sua via eferente são os nervos respiratórios (frênico e intercostais)<sup>1,3</sup>.

## II - Tono bronquiolar:

O tono da musculatura brônquica é regulado extrinsecamente pelo simpático (relaxamento por efeito  $\beta_2$ ) e pelo parassimpático (contração); e intrinsecamente pelo  $PO_2$  alveolar (autorregulação). De modo a manter VA/Q normal, nos alvéolos mal perfundidos ( $PAO_2$  elevado e  $PACO_2$  baixo) há broncoconstricção reflexa, e ao contrário, nos alvéolos relativamente mais perfundidos que ventilados ( $PAO_2$  baixa e  $PACO_2$  elevada), ocorre broncodilatação. A ação de substâncias irritantes, a nível da mucosa brônquica, também pode deflagrar broncoconstricção. Broncoespasmo pode ocorrer em várias situações, como na hiperoxia, na asma, na bronquite alérgica devido à poluição etc. Vários mecanismos podem deflagrá-lo. Mais frequentemente ele ocorre por ativação parassimpática, ou como consequência de reação antígeno-anticorpo e subsequente liberação de mediadores químicos (histamina e SRS-A)<sup>3,4</sup>.

## B) Classificação das drogas que atuam no aparelho respiratório

- I - agentes mucocinéticos e umidificantes (expectorantes).
- II - agentes antitussígenos
- III - broncodilatadores
- IV - excitantes respiratórios

## C) Mucocinéticos e umidificantes (expectorantes)

Visam fluidificar o muco respiratório e facilitar sua eliminação pelos meios naturais, isto é, movimento ciliar e tosse.

O muco respiratório é constituído de uma mistura de água (95%), glicoproteínas (principalmente fucomucina), ácidos nucleicos (ADN principalmente quando há infecção), lipoproteína (surfactante), proteínas séricas (albumina e imunoglobulinas), enzimas (lisozima e proteases), restos celulares e eletrólitos ( $Ca^{++}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ )<sup>3</sup>.

Além da água, o principal constituinte do muco são as glicoproteínas (mucopolisacarídeos) responsáveis pela viscosidade. As cadeias de mucopolisacarídeos se interligam por numerosas ligações físicas e químicas, podendo se ligar também às cadeias do ácido nucleico.

Quadro I — Classificação dos mucocinéticos e umidificantes

CLASSE	AÇÃO	DROGAS
I - Agentes que aumentam a espessura da camada sol do muco (liquefazem o muco)	- diluentes tópicos - estimulantes das glândulas brônquicas: a) diretos b) p/via sangüínea c) p/ação reflexa vagal - ag. hiperosmóticos	água, soluções eletrolíticas  ag. irritante iodetos eméticos salina hipertônica
II - Agentes que diminuem a viscosidade da camada gel do muco (mucolíticos)	1. rutura pontes SH 2. enzimas proteolíticas 3. digere ác. nucleico (ribonuclease) 4. rutura complexos ADN-mucoproteína 5. alteram produção das mucoproteínas 6. ativador de proteases 7. quelantes de cálcio	acetilcisteína  tripsina  dornase  sol. hipertônica carboxicisteína e bromexina iodetos I - arginina
III - Agentes que reduzem a adesividade do muco	1. umectante 2. detergente	água (vapor) tergentol, tiloxapol, $NaHCO_3$

(baseado em Ziment, 1978)

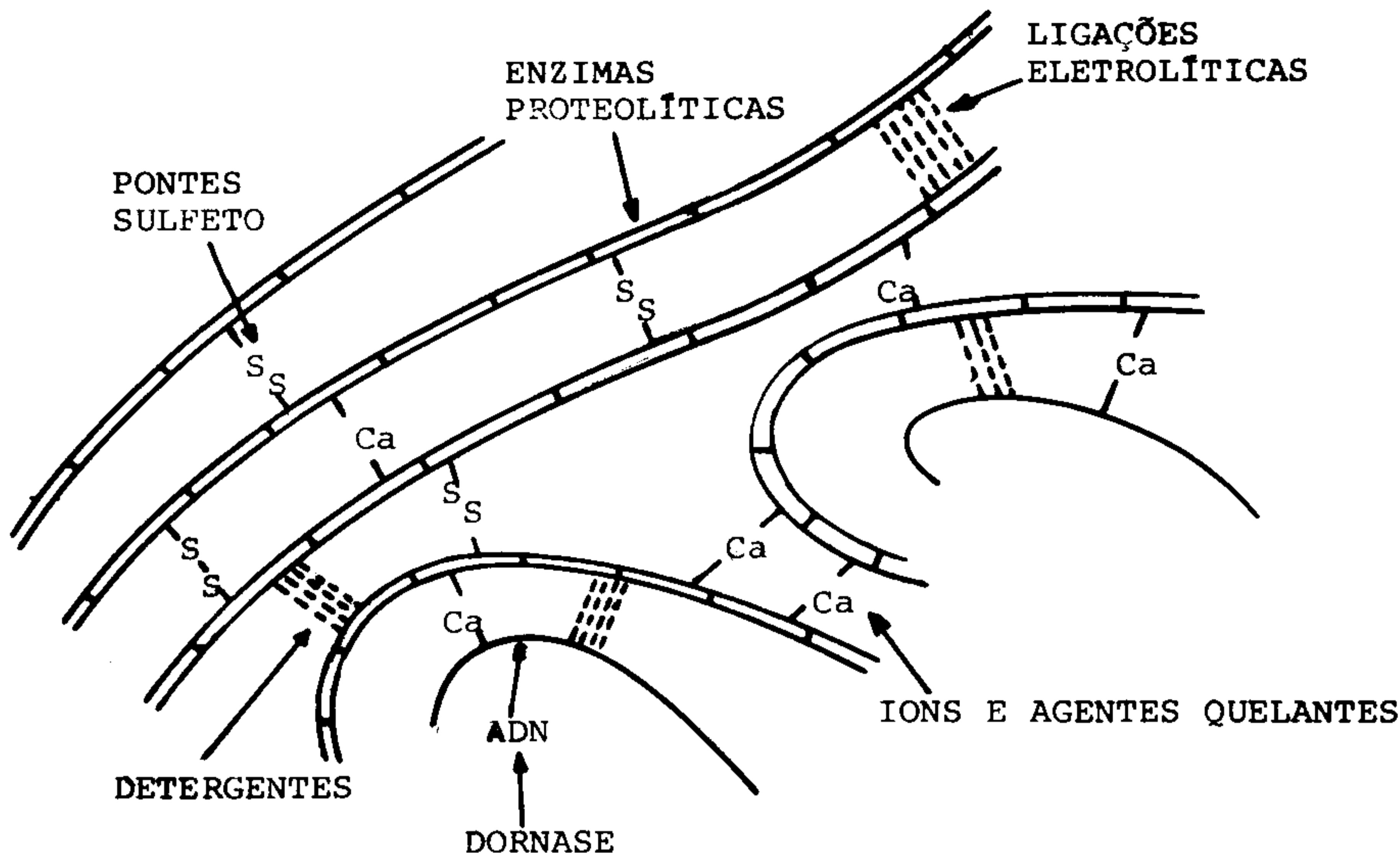


Fig 1 Estrutura da mucoproteína (mucina) e locais de ataque pelos mucolíticos (Ziment, 1978).

As formas mais comuns de ligação são pontes SH, pontes H, ligações eletrolíticas e ligações iônicas com  $Ca^{++}$ . A quebra dessas ligações, reduz a viscosidade do muco (veja figura 1).

Os mucocinéticos são utilizados, em geral, pela via inalatória pois esta assegura o máximo de eficiência com um mínimo de efeitos colaterais. A administração por via oral de mucocinéticos e broncodilatadores é, na maioria das vezes, ineficaz ou acarreta efeitos colaterais indesejáveis.

**1) Aerosóis brandos** - água, salina e salina hipotônica (0,45%)<sup>5,6</sup>. Têm como objetivo aumentar a umidade nas vias aéreas, e fluidificar o muco, facilitando a eliminação das secreções. Embora não possuam efeito terapêutico nas doenças das vias aéreas, são dos mais eficazes agentes mucocinéticos. A inalação de aerosóis brandos em períodos de 20 a 30 min, 3 a 4 vezes ao dia é a medida mais eficaz para acelerar a eliminação das secreções das vias aéreas superiores onde 80% do aerosol se deposita. Se o aerosol for inalado pela boca, a deposição na via aérea inferior se eleva para 50%.

A solução salina é mais potente pelo seu poder osmótico, retendo a água na luz do brônquio e tem a vantagem de estimular o movimento ciliar<sup>7</sup>.

Esses aerosóis podem desencadear broncoconstrição em alguns pacientes.

É bom lembrar que o tratamento das secreções deve ser dirigido tanto para sua fluidificação quan-

to para sua evacuação. Esta deve ser ajudada pela fisioterapia respiratória, tapotagem, tosse, mudanças de posição, drenagem postural, aspiração traqueal etc.

**2) Mucolíticos** - Com exceção da fibrose cística, a eficácia e a utilidade dos agentes mucolíticos ainda não foram adequadamente demonstradas<sup>2</sup>. In vitro essas drogas alteram as características da secreção brônquica reduzindo sua viscosidade e, muito provavelmente, fazem o mesmo "in vivo". Não há, entretanto, provas seguras que elas ativem os mecanismos de remoção do muco, como a tosse e o movimento ciliar. A melhora parece ser mais subjetiva, traduzida numa maior facilidade de expectoração, ou seja menor esforço para expectorar.

Desses agentes os mais populares são a n-acetilcisteína, os iodetos, a dornase e a carboxicisteína.

#### a) Acetilcisteína:

A acetilcisteína e a dornase são mais eficientes sob forma de aerosol. Por via oral não são ativas no aparelho respiratório. A carboxicisteína é absorvida por via oral, mas sua eficácia por essa via é questionável. A acetilcisteína como a carboxicisteína, no entanto, são ativas localmente no tubo gastrointestinal, fluidificando o muco digestivo, sendo por isso utilizadas em pacientes de fibrose cística.

A acetilcisteína tem tendência a desencadear rinite, laringite, estomatite e broncoconstrição em pacientes asmáticos, por isso é sempre nebulizada

## Quadro II – Ações dos Iodetos

## Ações mucocinéticas dos Iodetos (baseado em Ziment, 1978)

I - Ação Broncotrópica Via	Efeito
Oral Oral ou Venosa	Estímulo do Reflexo Vagal Gastropulmonar Estímulo Direto das Glândulas Brônquicas
II - Ação a Nível Mucociliar Sítio	Efeito
Mucoproteína	Mucolítico por quebra da mucoproteína ativação das enzimas proteolíticas
Cílios	Ativação Ciliar

associada a broncodilatador. Sua solução é hipertônica e induz broncorréa sendo útil em doenças broncopulmonares crônicas, como asma e bronquite, e menos eficiente na pneumonia<sup>3,9</sup>.

**b) Detergentes:**

De eficácia controvertida os detergentes são utilizados sob forma de aerosol. O Tiloxapol a 0,125% associado a NaHCO<sub>3</sub> a 20% e glicerina 5%, reduz a adesividade do muco, e parece facilitar sua remoção. Estudos recentes, entretanto, não conseguiram demonstrar vantagem no uso de detergente quando comparado à nebulização apenas com salina ou água.

**c) Álcool:**

O álcool é utilizado como antiespumante em solução a 30% para inalação. Está indicado no edema agudo do pulmão mas devido a suas propriedades irritantes locais, não deve ser usado de rotina.

**d) Iodetos:**

A eficácia dos iodetos como expectorantes também é incerta. Atuam direta e indiretamente na árvore traqueobrônquica, aumentando as secreções fluidas (veja quadro II). Sua vantagem residiria no uso pela via oral. Utiliza-se tanto o iodeto de Na quanto o de K. Devido à freqüente hipersensibilidade ao iodo, comumente determinam episódios alérgicos. Em tratamento prolongado podem induzir hipotiroidismo.

**e) Outros agentes orais:**

Cloreto de amônio e ipeca. Atuam por via indireta estimulando o reflexo gastropulmonar e induzindo aumento na secreção brônquica. Sua eficácia terapêutica é duvidosa.

**f) Substâncias aromáticas:**

Óleo de eucalipto, mentol, terpinol e cânfora. Essas substâncias, quer como bálsamos, inalação ou por via oral, têm efeito apenas estético e não exercem nenhum efeito mucolítico ou mucocinético comprovado.

**D) Antitussígenos**

Os antitussígenos deprimem o reflexo da tosse e podem atuar:

1) - periféricamente, corrigindo a irritação ou bloqueando os receptores:

2) - ao longo do arco aferente bloqueando o vago ou o glossofaríngeo a nível de suas sinapses no tronco cerebral.

3) - elevando o limiar do centro da tosse

4) - ao longo do arco eferente bloqueando a ativação dos músculos respiratórios

Os antitussígenos mais ativos são os narcóticos, que estão indicados na tosse noturna, e nas tosses improdutivas. Nas tosses produtivas (com secreção), não devem ser usados durante o dia pois dificultam a expectoração.

A associação de antitussígenos potentes com agentes expectorantes parece, assim, ser contraproducente, pois esses agentes exercem ações antagônicas.

Os derivados narcóticos quando administrados em altas doses podem produzir sedação. Em episódios de tosse noturna rebelde, além do antitussígeno, a elevação da cabeça e do tórax, dificultando a remoção das secreções e diminuindo a irritação da laringe, também são úteis.

**E) Broncodilatadores**

Os broncodilatadores são substâncias utilizadas no tratamento dos episódios de broncoconstrição. A broncoconstrição resulta da rutura do equilíbrio entre o tono colinérgico e o adrenérgico, com aumento da reatividade das vias aéreas, devido ao predomínio da influência colinérgica ou  $\alpha$ -adrenérgica sobre a  $\beta$ -adrenérgica. Esse predomínio colinérgico leva a aumento do cGMP e redução do cAMP na musculatura do bronquíolo produzindo sua contração (Fig2).

Na asma, em consequência da reação Ag-Ac e provável redução do cAMP nos mastócitos, ocorre

Quadro III – Classificação dos Antitussígenos

Agentes de ação periférica		Agentes de ação central	
Classe	Droga	Classe	Droga
Anestésico da mucosa	cocaína, lidocaína, benzonatate, caramifen, clofeniadol, oxolamina, difenidramina, carbetapentano.	Narcóticos	codeína, dihidrocodeinona, oxicodona, folcodina.
Broncodilatores	efedrina, carbetapentano, oxeladin.	Não-narcóticos	dextrometorfan, l-propoxifeno, noscapina, caramifen, carbetapentano, pipazetate, dimetoxanate, clobutinol
Mucocinéticos	bromexina, caramifen, clobutinol, vapor d'água		

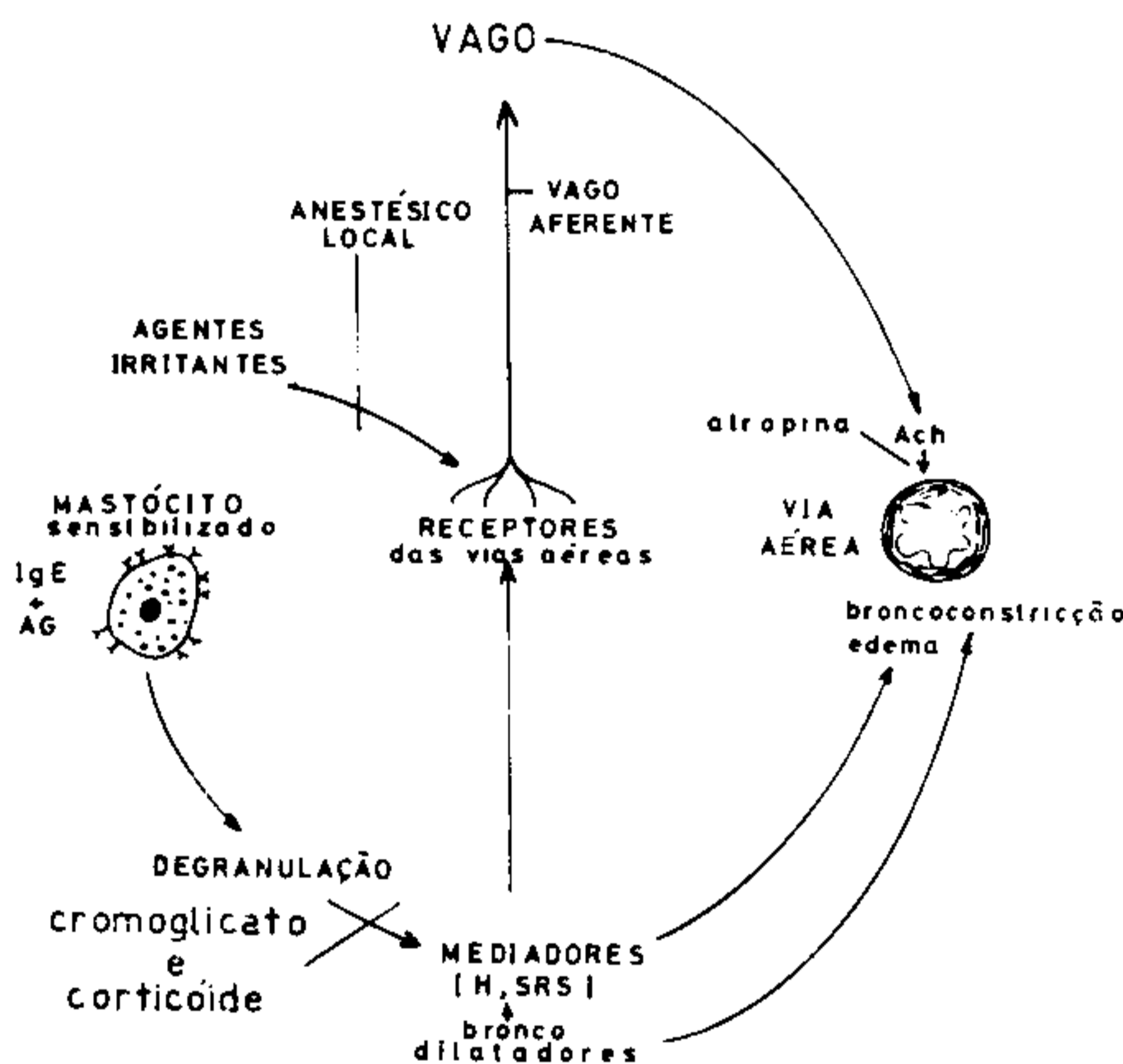


Fig 2 Esquema dos mecanismos geradores de broncoespasmo e locais de ação dos broncodilatadores (baseado em Ziment, 1978).

liberação de mediadores como histamina, ECF-A e SRS-A que atuando na parede do bronquíolo, produzem contração da musculatura, edema e eosinofilia (veja Figura 3)<sup>3,4,6,8</sup>.

O SRS-A principal mediador da broncoconstricção na asma, é produzido pelos mastócitos como resultado da reação antígeno-anticorpo, a partir do ácido aracdônico, em reação mediada por uma lipoxigenase. Essa reação dá origem a uma família de substâncias parentes das prostaglandinas chamadas leucotrienos, das quais faz parte o SRS-A (leucotrienos C e D). Este produz uma direta, lenta, intensa e prolongada contração da musculatura

brônquica, e aumenta a permeabilidade vascular local. O ECF-A, ou fator quimiotático dos eosinófilos, é liberado pelos mastócitos e basófilos, atraindo os eosinófilos para o sítio da reação imunológica (Figura 4). A histamina e o SRS-A também ativam receptores no bronquíolo acarretando excitação vagal reflexa, liberação de Ach e aumento da broncoconstricção<sup>3,4</sup>.

### MECANISMO DE AÇÃO

O tratamento do broncoespasmo pode ser efetuado por vários mecanismos: a) bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico ou bloqueio colinérgico; b) estímulo  $\beta_2$ -adrenérgico; c) inibição de fosfodiesterase ( $\uparrow$  cAMP); d) bloqueio da liberação dos mediadores (SRS, histamina); e) antagonismo do mediador; f) bloqueio da formação de anticorpos; g) interferência na reação antígeno-anticorpo<sup>9</sup>. (Vide Figura 3).

### INDICAÇÃO DOS BRONCODILATADORES

São mais eficientes quando utilizados por via inalatória sob forma aerosol. Por via oral apenas poucos são eficazes. Para maior eficiência devem ser inalados pela boca, em inspiração profunda seguida de parada em inspiração para aumentar a impactação nas vias aéreas inferiores.

#### 1) - Aminas adrenérgicas:

Ativando receptores  $\beta_2$  elevam as taxas de cAMP na musculatura brônquica e produzem pronto e intenso relaxamento, principalmente quando usadas por inalação (aerosol).

a) **Efedrina** - De valor limitado como broncodilatadora. Não potencializa a aminofilina. Apresenta efeitos colaterais marcantes como ativação do SNC, insônia, ansiedade, taquicardia. Geralmente utilizada como vasoconstrictora nasal por via oral.

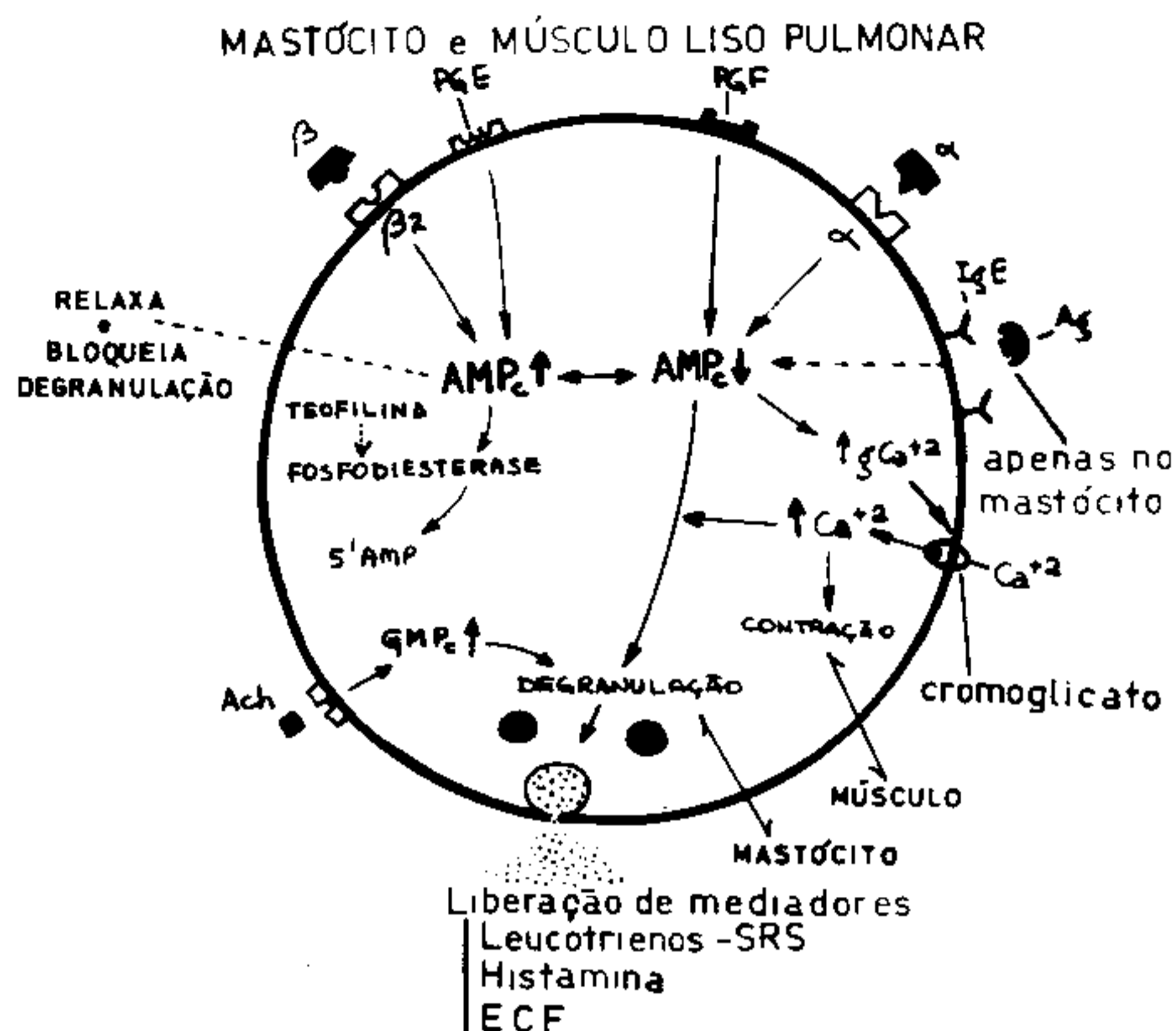


Fig 3 Mecanismos celulares envolvidos na degranulação dos mastócitos e contração do músculo liso bronquiolar. Estão assinalados na figura os locais de ação a nível celular dos principais agentes broncodilatadores. Note que os agentes que elevam o AMPc bloqueiam a degranulação e relaxam o músculo liso bronquiolar.

b) **Adrenalina** - Utilizada pela via subcutânea ou muscular nas doses de 0,3 a 0,5 mg nos casos de extrema urgência. Altamente eficaz. Potencial elevado de efeitos indesejáveis como hipertensão arterial e taquicardia.

c) **Agonistas β - adrenérgicos:**

I - **Isoproterenol (β<sub>1</sub> e β<sub>2</sub>)** - O isoproterenol é efetivo rapidamente por via inalatória ou venosa embora de efeito curto (60 min). Não é ativo por via oral pois é inativado pela COMT na parede intestinal e no fígado. Por via parenteral (venosa) produz incidência elevada de efeitos indesejáveis como tremor, taquicardia e palpitação. Por via inalatória, também, pode dar efeitos colaterais quando utilizado repetidamente ou em doses elevadas.

II - **Agonistas β<sub>2</sub> - adrenérgicos (seletivos):** Salbutamol, Terbutalina, Fenoterol, Metaproterenol.

Estes são muito mais seletivos que o isoproterenol. Apresentam efeitos mais demorados e são quase desprovidos de efeitos secundários desagradáveis, por via inalatória, devido a sua seletividade β<sub>2</sub>. Efetivos também por via oral já que não são metabolizados pela COMT intestinal. A tolerância parece não se desenvolver para essas drogas.

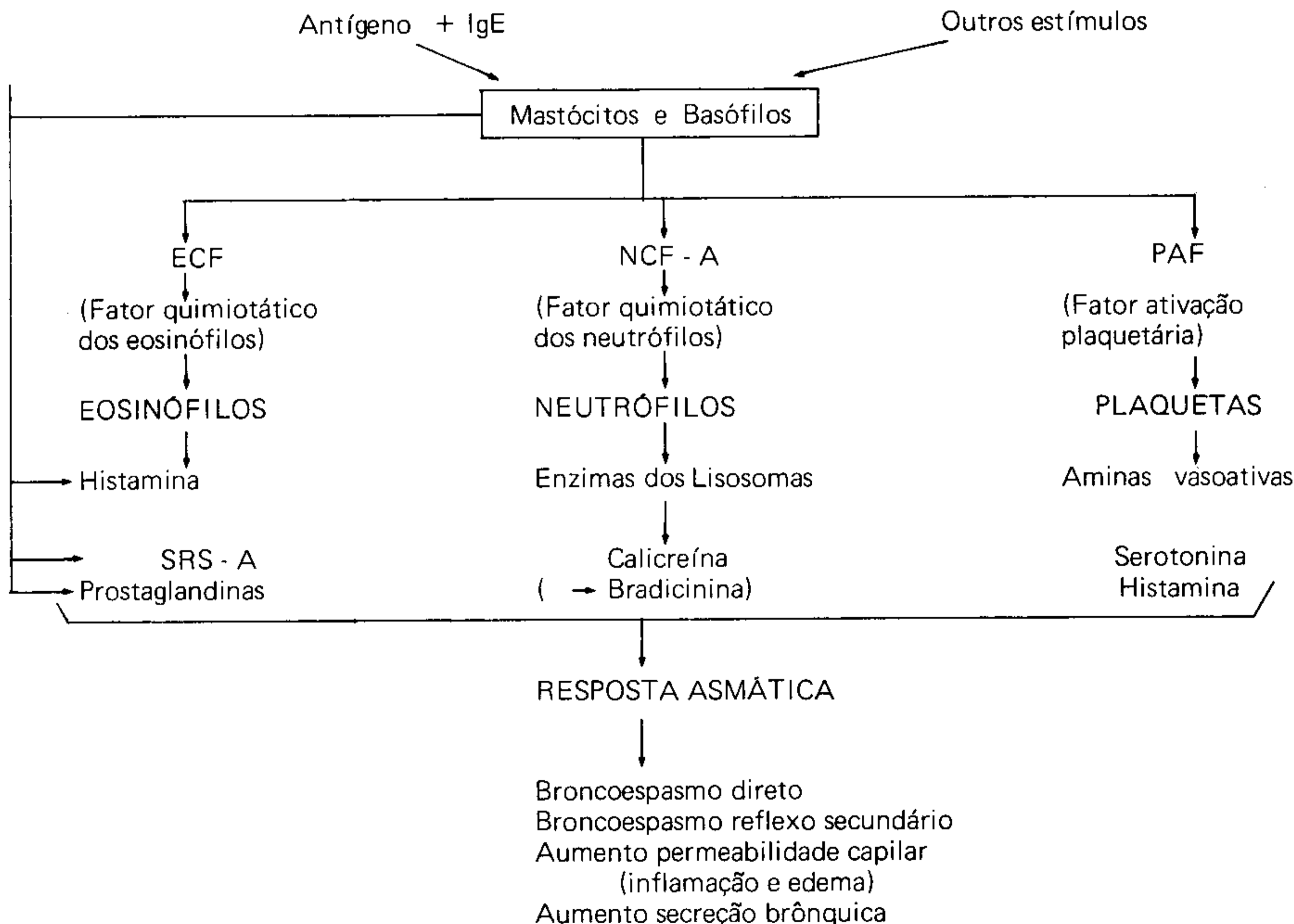


Fig 4 Mediadores químicos da asma -

## AEROSOL BETA 2

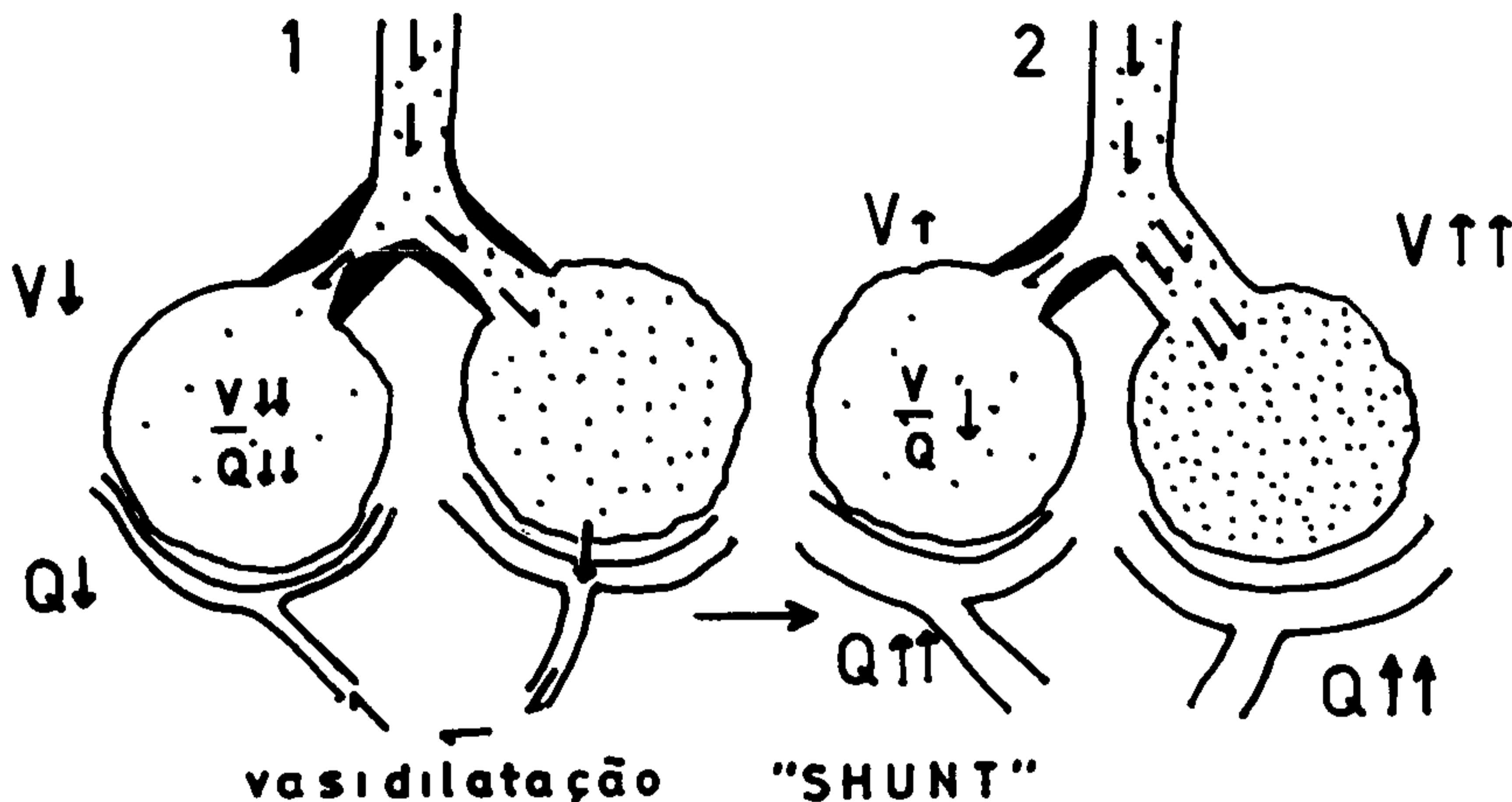


Fig 5 Efeito dos aerossóis de agonista  $\beta$ -2 na relação ventilação/perfusão pulmonar. Em 1 observamos duas unidades alvéolo-capilares mal ventiladas e reflexamente mal perfundidas de modo a manter normal a relação  $V_a/Q$ . A inalação de agonista  $\beta$ -2 leva a broncodilatação e a vasidilatação pulmonar. Nas unidades onde o edema bronquiolar é mais intenso não ocorre broncodilatação significativa e proporcional, em consequência a  $V_a$  aumenta menos do que a perfusão ( $Q$ ), reduzindo a fração  $V_a/Q$  a valores abaixo do normal e aumentando a "shuntagem" pulmonar.

Os agonistas  $\beta_2$  aliviam o broncoespasmo reduzindo a resistência respiratória, aumentando a capacidade vital e o  $VEF_1$ , reduzindo o volume residual e a capacidade residual funcional, aumentando a ventilação pulmonar. No entanto, não elevam normalmente a  $PaO_2$  em paciente com doença pulmonar obstrutiva, em alguns casos até reduzindo-a<sup>3,6</sup>. Isso parece ser devido a alterações na relação ventilação/perfusão ( $V_a/Q$ ) por redução da resposta vasoconstritora à hipóxia. Como consequência, aumentam o curto-circuito pulmonar (devido a seu efeito vasodilatador, aumentam a perfusão de alvéolos mal ventilados) (Figura 5). Esse efeito parece ter sido responsável por várias mortes súbitas observadas quando se utilizavam nebulizadores com alta concentração de agonistas  $\beta_2$  - adrenérgicos<sup>3,6</sup>.

#### d) - Bloqueadores $\alpha$ - adrenérgicos:

**Timoxamina** - droga que embora apresente efeito broncodilatador importante (eleva em 45% a  $FEV_{1,0}$ ), é menos potente que os agentes  $\beta_2$ . Ainda em estágio investigacional.

#### 2) - Bloqueadores colinérgicos

A atropina oral ou muscular não é eficaz. Alguns autores, entretanto, admitem que na crise asmática aguda, por nebulização ou por via venosa, ela possa ser útil. Sua utilização entretanto não é rotineira,

mesmo porque ela acarreta espessamento das secreções, ciclopegia, e taquicardia. Recentemente, no entanto, entrou em experimentação clínica um novo bloqueador colinérgico denominado **Ipratropium**, que parece ser altamente eficaz quando utilizado como aerosol.

#### 3) - Inibidores da fosfodiesterase

Aumentam as taxas intracelulares de cAMP. O mais utilizado é a teofilina, sob a forma de etileno-diamina (Aminofilina). Altamente eficiente como broncodilatadora, principalmente quando há broncoconstricção e é utilizada por via venosa. De maneira geral relaxam o músculo liso, inclusive do ureter, do colédoco, da vesícula biliar e do Oddi. Efe-tiva tanto por via venosa quanto oral ou retal. Na emergência utiliza-se a via venosa. Sua injeção deve ser feita muito lentamente, pois pode produzir cefaléia, palpitação, tonteira, náuseas, hipotensão e até dor pré-cordial.

#### 4) Cromoglicato sódico - estabilizador do mastócito

O cromoglicato é altamente eficaz como profilático na asma alérgica. Menos eficaz no tratamento da crise aguda ou na bronquite asmática (infecciosa). Deve ser inalado profundamente, prendendo-

Quadro IV – Efeitos dos Glicocorticóides na Asma

AÇÕES	SIGNIFICADO
Redução da atividade das cininas e manutenção da microcirculação normal	Previne perda de líquido pelo vasos e a formação de edema
Inibe migração leucocitária e de mastócitos	Diminui exsudação e migração de células inflamatórias
Reduz a atividade dos polimorfonucleares	Reduz liberação de mediadores
Mantém a integridade das membranas celulares e inibe a fosfolipase	Protege a célula de lesão por estímulo tóxico, inibe a produção de SRS e PGF e impede o seqüestro de água no intracelular.
Estabiliza os lisosomas dos mastócitos	Impede liberação de histamina, ECF e SRS
Reduz estoques celulares de histamina e outros mediadores	Reduz a liberação dos mediadores do processo inflamatório
Potencializa a ação das catecolaminas	Aumenta a resposta simpática
Aumenta inotropismo cardíaco	Melhora circulação cardiopulmonar

-se a respiração por alguns instantes ao fim da inspiração. Atua bloqueando a entrada de  $Ca^{++}$  e estabilizando os mastócitos, inibindo a liberação dos mediadores químicos como SRS e Histamina, induzida pela reação antígeno-anticorpo. Sua grande vantagem é ser virtualmente livre de efeitos colaterais. É preciso lembrar, no entanto, que o cromoglicato não é um broncodilatador.

### 5) PGE<sub>2</sub>

Potente broncodilatador, mas não é utilizada clinicamente pois é irritante e rapidamente biodegradada.

### 6) Corticosteróides

São os agentes mais efetivos no tratamento crônico e profilático da asma. Efetivos também na crise aguda, pois reduzem o edema e a reação inflamatória, bem como bloqueiam a formação do SRS-A. Seu efeito benéfico parece ser devido a múltiplos fatores (vide quadro IV).

Os corticosteróides são utilizados, na crise, por via venosa e no tratamento crônico, por via oral ou inalatória. Sob forma de aerosol utiliza-se a beclometasona, altamente eficaz por via inalatória (tópica) na prevenção das crises, e que apresenta a vantagem de não dar efeitos sistêmicos. No tratamento da crise instalada não é tão eficaz pois seu efeito não é imediato.

O uso crônico de corticosteróides acarreta, no entanto, vários efeitos indesejáveis como edema,

aumento da possibilidade de infecção, cicatrização difícil, osteoporose, sangramento digestivo etc.

Quadro V – Bases do Tratamento da Asma

1. <sup>a</sup> fase -	a) aminofilina ou agonista $\beta_2$ oral	
	b) nebulização com agonista $\beta_2$	
2. <sup>a</sup> fase -	a) cromoglicato e/ou	Profilaxia
	b) beclometasona	
3. <sup>a</sup> fase -	a) corticóide oral	
Crise -	a) adrenalina subcutânea + aminofilina venosa ou agonista $\beta$ (aerosol)	
	b) hidratação	
	c) corticóide venoso	
	d) ventilação mecânica (VPPI)	

### F) Analépticos Respiratórios (Estimulantes)

Os analépticos aumentam a ventilação pulmonar. Podem ser específicos ou inespecíficos.

Específicos - antagonistas dos hipnoanalgésicos  
Nalorfina  
Naloxona

Inespecíficos - Tetrzóis: cânfora e pentilenotetrazol  
amidas aromáticas: niquetamina e etamivam  
gentarimidas: bemegrída  
pirrolidinonas: doxapram  
dilactonas: picrotoxina  
piperidinas: lobelina



Os analépticos específicos antagonizam, a nível do receptor opiáceo, os efeitos depressores da respiração da morfina e seus derivados. Não estimulam a respiração no indivíduo normal nem no deprimido por qualquer outra droga.

No caso da depressão respiratória pela morfina são no entanto extremamente eficazes, restaurando a normoventilação. Indicados na intoxicação aguda por opiáceos.

Os analépticos inespecíficos estimulam a respiração no paciente normal e no deprimido por drogas depressoras do SNC como o barbitúrico ou anestésicos gerais. Seu efeito é, no entanto, transitório, freqüentemente sendo sucedido por rebote da depressão em geral mais grave que a depressão anterior. Como são excitantes do SNC, são potencialmente drogas convulsivantes além de produzir hipertensão arterial. O valor terapêutico dessas drogas

é muito restrito, sendo hoje em dia utilizadas raramente. Seu único emprego clínico importante é no diagnóstico diferencial entre a depressão respiratória pós-anestésica e a depressão por curarização residual. Sua utilização é formalmente contra-indicada na insuficiência respiratória aguda de qualquer natureza, pelo seu efeito irrelevante, e pela depressão secundária que provoca. De todos os agentes, o mais seguro é o doxapram que atua estimulando os centros respiratórios e os corpos carotídeos.

A niquetamida é utilizada na recuperação do etilismo agudo, pela sua ação despertante e excitante respiratória que acelera a eliminação do álcool pela respiração, além do seu papel de condicionamento punitivo do álcoolatra. Esse uso deve ser condenado, não só pelos riscos de excitação cardiocirculatória e convulsão, como também, como foi dito, pelo seu aspecto punitivo e portanto anti-ético.

Oliveira L F — Farmacologia respiratória. Rev Bras Anest, 1985; 35: 2: 143 - 152

Oliveira L F — Farmacología respiratoria. Rev Bras Anest, 1985; 35: 2: 143 - 152

O trabalho apresenta uma revisão da farmacologia das drogas ativas no aparelho respiratório, e da função das vias aéreas superiores. É destacado o papel das vias aéreas superiores no condicionamento do ar inspirado, isto é, no seu pré-aquecimento, umidificação e depuração das partículas em suspensão. Essas propriedades dependem das características da mucosa respiratória, isto é, de sua abundante vascularização e de sua capacidade de secretar um muco fluido, e da presença do reflexo da tosse. Os medicamentos ativos no aparelho respiratório classificam-se em: a) Mucocinéticos ou expectorantes, b) Antitussígenos; c) Broncodilatadores; d) Excitantes Respiratórios. Os agentes mucocinéticos mais ativos são aqueles administrados em forma de aerosol, por via inalatória, como a água, as soluções hipotônicas de NaCl, e a acetil-cisteína. Os iodetos embora tradicionalmente utilizados, não têm sua eficiência clínica "in vivo" suficientemente demonstrada. Dos antitussígenos os mais potentes são os opiáceos como a codeína e a dehidrocodeinona, que apresentam baixo, porém real, poder de induzir dependência física. Entre os broncodilatadores destacam-se as aminas adrenérgicas, os agonistas  $\beta_2$  seletivos, os corticosteróides, a teofilina, o cromoglicato, e alguns novos derivados como o ipratropium, o beclometasona e a PGE<sub>2</sub>. O mecanismo de ação e as indicações desses derivados são discutidas no artigo.

El trabajo presenta una revisión de la farmacología de las drogas activas en el aparato respiratorio, y de la función de las vias aéreas superiores. Se destaca el papel de las vias aéreas superiores en el condicionamiento del aire respirado, quiere decir, en su pre-calentamiento, humidificación y depuración de las partículas en suspensión. Esas propiedades dependen de las características de la mucosa respiratoria, esto es, de su vascularización abundante y de su capacidad de secretar un moco fluido, y de la presencia del reflejo de la tos. Los medicamentos activos en el aparato respiratorio se clasifican en: a) Mucocinéticos o expectorantes, b) antitossígenos; c) Broncodilatadores; d) Excitantes Respiratorios. Los agentes mucocinéticos más activos son aquellos administrados en forma de aerosol, por via inhalatoria, como el agua las soluciones hipotónicas de NaCl, y el acetil-cisteína. Los iodetos, aunque tradicionalmente utilizados, no tienen su eficiencia clínica "in vitro" suficientemente demostrada. Entre los antitossígenos, los más potentes son los opiáceos, como la codeína y la dehidrocodeinona, que representan un bajo, no obstante real, poder de inducir a la dependencia física. Entre los broncodilatadores se destacan las aminas adrenérgicas, los agonistas  $\beta_2$  selectivos, los corticosteroides, la teofilina, el cromoglicato, y algunos derivados nuevos como el ipratropium, el beclometasona y la PGE<sub>2</sub>. El mecanismo de acción y las indicaciones de esos derivados son discutias en el artículo.

Unitermos: AEROSSÓIS; BRONCODILATADORES; FARMACOLOGIA: pulmão; UMIDIFICANTES

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Proctor D F — Physiology of air passages. in Safar P — Respiratory Therapy. Philadelphia, FA Davis Co, 1965; 14 - 27.
2. Slonim N B, Hamilton L H — Respiratory Physiology, 2nd ed. St. Louis, CV Mosby Co. 1971; 34 - 38.
3. Zimment J — Respiratory Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia, W B Saunders Co. 1978.
4. Stoelting R K — Allergic reactions during anesthesia. Anesth Analg, 1983; 62: 341 - 356.
5. Brain J — Aerosol and humidity. Ann Rev Resp Dis (suppl), 1980; 122: 17 - 21.
6. Cushing I E, Miller W F — Nebulization Therapy. in Safar p - Respiratory Therapy, Philadelphia, FA Davis Co, 1965; 170 - 217.
7. Wanner A, Rao A — Clinical indications for and effects of bland mucolytic and antimicrobial aerosols. Ann Rev Resp Dis (suppl), 1980; 122: 79 - 85.
8. Altman L C — Basic immune mechanisms in immediate hypersensitivity. Med Clin North Am, 1981; 65: 941 - 957.
9. Wilson A, McPhillips J — Pharmacological control of asthma. Ann Rev Pharmacol, 1978; 18: 541.