

ARTIGO DE REVISÃO

Regulação Colinérgica das vias aéreas e terapêutica da D.P.O.C.

A. BUGALHO DE ALMEIDA*

INTRODUÇÃO

Os agentes anticolinérgicos constituem um dos grupos farmacológicos utilizados no tratamento da obstrução das vias aéreas com maior longevidade, sendo mesmo, talvez, o mais antigo.

De facto, 4000 anos A.C., na Índia, um dos remédios usados para o tratamento desta obstrução das vias aéreas era a *Nardostachys jatamansi* (*Datura*), cujas folhas aquecidas libertam um alcalóide anticolinérgico (1).

No antigo Egipto, e com a mesma finalidade, era utilizado um agente semelhante à atropina, administrado por inalação do vapor da *Hyoscyamus muticus* (que contém l-escopolamina) aquecida em tijolos quentes (1).

No início do séc. XIX os ingleses introduziram a *Datura* no seu país, onde passou a ser usada, por via inalatória, sob a forma de cigarros, charutos, etc, sendo citado no clássico livro de Henry H. Salter "On asthma: its pathology and treatment", publicado em 1860.

A eficácia destes agentes foi, assim, comprovada e consubstanciada numa prática clínica velha de séculos.

Contudo, só no início do séc. XX começa a sair de uma forma de utilização empírica, pois só então se descobriu que o músculo liso e o calibre das vias aéreas é regulado pelo vago, que a acetilcolina induz constrição que pode ser bloqueada ou abolida pela atropina.

E só a partir da década de 70, os resultados de profíqua investigação permitem um melhor conhecimento do funcionamento do sistema nervoso autónomo (SNA), particularmente das suas vertentes colinérgica e não-adrenérgica não-colinérgica, possibilitando-nos a noção de que a regulação do calibre das vias aéreas por este sistema não tem a simplicidade com que, anteriormente, era descrita - pelo contrário, é bastante complexa e ainda não está perfeitamente esclarecida.

REGULAÇÃO COLINÉRGICA DAS VIAS AÉREAS

Admite-se que o controlo do calibre das vias aéreas pelo SNA é devido a um equilíbrio entre as duas vertentes - de excitação e de inibição, dos três sistemas de inervação do pulmão que se conhecem:

- o colinérgico, o adrenérgico e o não-adrenérgico não-colinérgico (2,3,4).

A inervação colinérgica das vias aéreas intratorácicas provém do nervo vago, sendo a inervação paras-

* Chefe de Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria
Professor Agregado de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

Recebido para publicação: 97.3.11

simpática da traqueia fornecida pelo recorrente laríngeo, e a das vias aéreas intrapulmonares pelos ramos do vago, que entram no pulmão pelo hilo (5,6).

A inervação colinérgica é mais densa na região hilar e nas vias aéreas de maior calibre, diminuindo com a redução do calibre brônquico, embora exista nas pequenas vias aéreas.

O sistema colinérgico, de excitação, participa na regulação do calibre das vias aéreas através de diversos mecanismos: receptores e vias aferentes, vias eferentes, e receptores nos órgãos alvo.

Os nervos aferentes, originados nos vários receptores sensoriais das vias aéreas e de outras estruturas, terminam no núcleo vagal.

Os nervos eferentes são constituídos por um longo neurónio pré-ganglionar, do sistema nervoso central à sinapse ganglionar, na parede das vias aéreas, e um curto neurónio pós-ganglionar, até ao local de acção - músculo liso, glândulas submucosas, vasos sanguíneos (7).

Sob o ponto de vista funcional atribui-se à inervação colinérgica a manutenção do tónus das vias aéreas, o que pode ser comprovado pela secção ou bloqueio farmacológico do vago, que produzem broncodilatação, enquanto a sua estimulação induz broncoconstrição (8).

A inervação simpática, pelo contrário, é relativamente escassa nas vias aéreas humanas, discutindo-se se este sistema tem, efectivamente, alguma acção directa no músculo liso brônquico, embora desempenhando funções importantes, a que se fará referência mais adiante.

O neurotransmissor pós-glandular é a **acetilcolina** (Ach) que é sintetizada na porção terminal do axónio, mercê da acção de uma acetiltransferase, que cataliza a acetilação da colina com o coenzima A, sendo inactivada pela acetilcolinesterase. A libertação de Ach é um processo que envolve alguma complexidade, dado que é influenciada por vários mediadores da inflamação (9) - Quadro I.

Assim, a histamina (Hi) potencia a libertação de Ach e a sua acção constritora (8), sendo aquela libertação inibida pelas prostaglandinas E2 e E1 (PGE2, PGE1), mas potenciada pela PGD2, bem como pelos leucotrienos B4, C4, D4 (LTB4, LTC4, LTD4) e

QUADRO I
Libertação de Acetilcolina

Aumento	Inibição
Hi	PGE2
PGD2	VIP
LTB4, LTC4, LTD4	NE
TxA2	
PAF	
Prot. Eosinófilo	
SP, NKA	

tromboxano A2 (TxA2), parecendo o LTE4 inibir a transmissão colinérgica. O factor activador das plaquetas (PAF) também aumenta a libertação de Ach, tendo a mesma acção as proteínas libertadas pelo eosinófilo, bem como outros neurotransmissores do grupo das taquiquininas, acção que parece ser contrariada pelo peptido intestinal vasoactivo (VIP).

O **gânglio**, na parede das vias aéreas, tem vindo a assumir um papel de primordial importância na regulação da neurotransmissão, pois não só os diversos mediadores e neurotransmissores afectam a transmissão ganglionar, alterando a libertação pré-sináptica de Ach, como contém, ainda, inervação adrenergica que também o regula (10), pois sabe-se que as catecolaminas inibem a neurotransmissão colinérgica - pela inibição da libertação de Ach nas pré-junções, para além da evidência de um conjunto de acções da norepinefrina em oposição às da Ach.

Os **receptores** responsáveis pela broncoconstrição mediada pelo vago são os **muscarínicos** (9,10,11,12,13).

No pulmão humanos estão distribuídos das vias aéreas proximais às distais, e mesmo presentes nos alvéolos (12).

Na traqueia e brônquios estão localizados no músculo liso, glândulas submucosas, nos gânglios parassimpáticos, no epitélio e nos vasos.

A sua expressão no epitélio e vasos sanguíneos é muito escassa, sendo a sua maior densidade nos gânglios

parassimpáticos e glândulas submucosas, com uma expressão, respectivamente, três e duas vezes superior à do músculo liso (11,12). Até ao momento foram clonados genes de cinco receptores muscarínicos - m1 a m5 embora apenas quatro receptores tenham sido distinguidos farmacologicamente (13) – Quadro II.

QUADRO II

Receptor	Antagonistas	
	Alta afinidade	Baixa afinidade
M1	pirenzepina 4-DAMP	metoctramina himbacina
M2	tripitramina metoctramina himbacina	pirenzepina 4-DAMP p-F-HHSiD
M3	4-DAMP p-F-HHSiD	pirenzepina metoctramina himbacina
M4	pirenzepina metoctramina p-F-HHSiD himbacina	
M5	sem ligando preferencial	

Os **receptores M1** localizam-se nos gânglios parassimpáticos, nas glândulas submucosas e na parede alveolar – Quadro III.

Nos gânglios parassimpáticos a sua função primordial parece ser o aumento ou facilitação da neurotransmissão, existindo evidência de que o seu bloqueio, com antagonistas, inibe a broncodilatação induzida por estimulação vagal.

A sua presença também foi referenciada nos nervos simpáticos, parecendo ser sua função a inibição da libertação de norepinefrina.

Embora diferentes estudos tenham indicado a presença destes receptores nas glândulas submucosas, a sua função não está clarificada, pois a pirenzepina não tem qualquer acção na secreção glandular estimulada por via colinérgica (12).

A presença de receptores M1 na periferia do pul-

QUADRO III

RECEPTORES MUSCARÍNICOS

RECEPTOR	LOCALIZAÇÃO	FUNÇÃO
M1	gânglios parassimpáticos glândulas submucosas parede alveolar	neuro transmissão ? exocitose ?
M2	n. colinérgicos pós-ganglionares músculo liso n. simpáticos	inibe libertação de Ach inibe actividade da adenilciclase inibe libertação de NO
M3	n. simpáticos glândulas submucosas cel. epiteliais cel. endoteliais	activa fosfolipase C (contração) exocitose ? liberta NO
M4	n. colinérgicos pós-ganglionares músculo liso parede alveolar	inibe libertação de Ach ? ?

mão também não é clara em face da provável ausência de inervação colinérgica.

Os **receptores M2** localizam-se nos nervos colinérgicos pós-ganglionares, no músculo liso e nos nervos simpáticos. – Quadro III.

Nos nervos parassimpáticos funcionam como um autoreceptor, na medida em que a sua estimulação diminui a libertação de Ach, exercendo, assim, uma influência inibidora nesta libertação (2).

A sua disfunção poderá, desta forma, estar envolvida nas afecções em que a broncoconstrição está presente, a começar pela asma brônquica, existindo alguma evidência experimental que diversas agressões a podem causar.

É o caso da disfunção induzida pelos alérgenos. A inalação destes induz libertação de Ach (com aumento dos potenciais de excitação pós-juncionais), por perda da função dos receptores M2, podendo, eventualmente, contribuir o eosinófilo para esta alteração, através da libertação dos seus mediadores.

O ozono pode, igualmente, determinar alteração da reactividade brônquica por disfunção M2.

As infecções a virus, particularmente da Influenza, podem, também, induzir hiperreactividade brônquica – ou agravar a pré-existente, por este tipo de alteração, pois a neuraminidase é capaz de clivar os resíduos de ácido siálico dos receptores M2, inactivando-os (9,11).

Estas alterações podem regredir nalgumas semanas, ou persistir.

O papel destes receptores no músculo liso não é, perfeitamente, claro. No entanto, a sua estimulação inibe a actividade da adenilciclase determinada pela estimulação Beta-adrenérgica – e, portanto, a produção de AMPc, limitando a resposta broncodilatadora dos Beta-agonistas (13).

Os **receptores M3** estão presentes no músculo liso das vias aéreas, nas glândulas submucosas, nas células epiteliais e endoteliais – Quadro III.

No músculo liso são mediadores da sua contracção, por estarem ligados a processos intracelulares, induzindo, a sua estimulação, a activação da fosfolipase C, com a consequente cascata de fenómenos que determinam aquela contracção.

Parecem ter, igualmente, outras funções que interferem com o músculo liso, como seja a libertação de factores de relaxamento epiteliais e endoteliais.

Os **receptores M4** existem nos nervos colinérgicos pós-ganglionares, parecendo modular a libertação de Ach.

Os **receptores M5** ainda não foram identificados no aparelho respiratório humano.

Esta abordagem esquemática da inervação colinérgica das vias aéreas permite-nos inferir não só a sua complexidade mas, sobretudo, a possibilidade de diversas alterações, em diferentes locais, poderem induzir disfunção e alteração da reactividade brônquica.

Poderíamos englobar nestas as alterações da actividade reflexa pela inflamação ou estimulação exterior; o aumento da libertação ou acção da Ach – por maior actividade M1, ou inibição M2, ou diminuição da inactivação da Ach; ou, ainda, um aumento da resposta do músculo liso por alterações nos receptores M3 – na estimulação, densidade, afinidade.

BLOQUEIO MUSCARÍNICO E DPOC

A breve revisão sobre os mecanismos colinérgicos permite ajuizar a sua importância na regulação do tónus e do calibre das vias aéreas, quer em situações de normalidade quer nas de afecções que os alterem. Por tal tiveram os agentes anticolinérgicos um merecido sucesso desde longa data.

A atropina, como agente encontrado nas plantas, foi o primeiro a ser utilizado, através do fumo ou sob a forma de spray nasal (15), mas as suas ações adversas (16) na sequência da sua absorção, impediu um grande sucesso, e motivou a pesquisa de um fármaco que as não possuísse.

Esta investigação culminou com o aparecimento do **brometo de ipratrópio (BI)**, um composto quaternário de amónio que, administrado por via inalatória, não tem as ações acessórias dos compostos ternários (17,18,19).

Referir-nos-emos apenas a este fármaco por ser o único disponível no nosso país.

O seu já longo período de utilização clínica, que ultrapassa as duas dezenas de anos, faz com que o fármaco seja conhecido pela sua segurança e eficácia.

Poder-se-á discutir aquela por este agente anticolinérgico bloquear os vários receptores muscarínicos, podendo o bloqueio M2 ser uma das possíveis causas de broncoconstrição paradoxal. Várias outras, porém, devem ser consideradas neste fenómeno.

Na nossa experiência esta acção acessória é muito rara, e nos EUA – onde o fármaco é largamente usado, não existem referências da sua ocorrência (16).

Pelo conhecimento actual não é o fármaco ideal, visto o agente anticolinérgico do futuro dever ser um selectivo para os receptores M3.

A **Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)** é uma afecção caracterizada por uma obstrução ao fluxo aéreo devida a bronquite crónica ou enfisema pulmonar; esta obstrução é, geralmente, progressiva, pode ser acompanhada de hiperreactividade brônquica, e pode ser parcialmente reversível (21).

Enquanto que na asma brônquica a redução do calibre das vias aéreas é devida a vários factores, nos

quais se incluem os mecanismos colinérgicos, no caso da DPOC estes parecem ser o elemento de potencial reversibilidade máxima (22), sendo uma justificação para uma broncodilatação, induzida por este fármaco, superior – ou pelo menos igual, à determinada pelos agentes Beta-agonistas, neste tipo de patologia. O seu início de acção é mais lento que o dos Beta-adrenérgicos, embora a sua duração seja mais prolongada que a dos Beta-agonistas de curta duração.

De facto, o BI, uma vez inalado, começa a actuar nos 15 min. imediatos, atingindo o seu máximo entre os 30 e os 120 min., prolongando a sua acção até às 4 a 6 horas (20, 23).

A sua eficácia está comprovada por centenas de estudos.

Contudo, discutem-se alguns aspectos que a envolvem.

Um destes prende-se com a noção de respondedores e não-respondedores aos agentes anticolinérgicos, existindo alguns doentes que, aparentemente, integram o segundo grupo.

Num estudo efectuado em asmáticos, divididos num grupo com menor obstrução (n=95) e noutro com obstrução severa (n=49), nos quais foi avaliada a resposta à dose única de salbutamol e BI, verificou-se que a maioria dos doentes respondeu ao Beta2-agonista, mas o BI determinou um efeito adicional em 33% dos enfermos, e uma resposta broncodilatadora nalguns que não tinham melhorado significativamente com o agente Beta2-adrenérgico (24).

Outros autores (25), igualmente em doentes asmáticos (n=21), obtiveram resultados que lhes permitiram afirmar que 2/3 dos doentes tinham respondido ao BI, e a única diferença significativa entre respondedores e não-respondedores foi o tempo de duração da doença, tendo melhor respondido ao anticolinérgico, os indivíduos com maior duração da doença.

A transposição destes factos para a DPOC reforça a sua indicação.

Por outro lado, está demonstrado que, ao contrário dos Beta-agonistas – nos quais o efeito idade parece reduzir a sua eficácia, os anticolinérgicos evidenciam melhores resultados em indivíduos de grupos etários

mais avançados (26).

Um outro aspecto prende-se com a dose utilizada, estando demonstrado que a resposta broncodilatadora depende desta, sendo mais significativa a obtida com doses mais elevadas (27).

E, ainda, conhecido o facto de existir um aumento da broncodilatação quando se associa um agente Beta2-agonista (32), promovendo-se, desta forma, um efeito aditivo benéfico.

A estratégia terapêutica da DPOC evoluiu nos últimos anos, e diversos consensos creíveis emergiram, quer na Europa quer nos EUA (21,28).

Neles, e noutros trabalhos (29,30,31), os anticolinérgicos, e particularmente o BI, têm o seu lugar na primeira linha do tratamento da obstrução brônquica destes doentes.

Na DPOC estável, qualquer que seja o seu grau de gravidade, o consenso europeu coloca agentes anticolinérgicos de parceria com os Beta2-agonistas na primeira linha das medidas farmacológicas, não especificando as doses (28). No consenso da ATS (21), e noutros protocolos (31), atribui-se maior peso ao BI, preconizando doses entre as 8 e as 24 inalações por dia (160 a 480 mcg/dia).

Na nossa experiência pessoal, e variando, igualmente, com a gravidade da situação, administramos 160 a 320 mcg/dia em aerossol pressurizado doseável ou, nos casos mais graves, 500 a 2000 mcg/dia, em câmara expansora ou nebulização, associando, com muita frequência, um agente Beta2-adrenérgico, para beneficiar da acção aditiva atrás mencionada, para além das outras medidas necessárias ao correcto tratamento dos doentes.

Nas exacerbações administramos doses que podem atingir os 2000 mcg/dia, preferencialmente em nebulização.

De salientar que, mesmo com doses elevadas, não têm sido observadas manifestações de tolerância ou taquifilaxia, incluindo estudos de longa duração que não evidenciaram perda de potência broncodilatadora.

Nesta conformidade é possível concluir, juntando a nossa à conclusão de quem tem tratado este tema, que

o brometo de ipratrópio, apesar de não ser um agente antimuscarínico selectivo, é um fármaco de primeira

linha, seguro e eficaz, no tratamento da obstrução brônquica dos doentes com DPOC.

BIBLIOGRAFIA

1. BREWIS, A. Introduction - in *Classic papers in asthma* - Vol. III, Ed. R.A.L. Brewis-Science Press, London, 1991.
2. BARNES, P. Autonomic pharmacology of the airways - in *Pharmacology of the respiratory tract*. Ed. K. Chung and P. Barnes, Marcel Dekken, New York, 1993.
3. BUGALHO DE ALMEIDA, A. Patogenia da asma brônquica - in *Aspectos práticos da terapêutica da asma brônquica* - Ed. A. Bugalho de Almeida, Lisboa, 1992.
4. HAHN, HL. Role of parasympathetic nervous system and of cholinergic mechanisms in bronchial hyperreactivity - *Bull Physiop. Respr.* (1986), 22, suppl. 7,122.
5. RICHARDSON, JB. Nerve supply to the lungs - *Am. Rev. Respir. Dis.*, (1979), 119, 785.
6. RICHARDSON, JB. Recent progress in pulmonary innervation - *Am. Rev. Respir. Dis.* (1983), 128, 565.
7. BUGALHO DE ALMEIDA, A. E MONIZ, D. Asma brônquica - in *Pneumologia na Prática Clínica*, 3ª Ed., in press.
8. BUGALHO DE ALMEIDA, A. Mecanismos broncoconstritores em patologia respiratória. Dissertação de doutoramento, Lisboa, 1982.
9. JACOBY, DB and Fryer, AD. Parasympathetic innervation of airways - in *Pulmonary and critical care pharmacology and therapeutics* - Ed. A. R. LeflMcGraw-Hill, USA, 1996.
10. PUERINGER, RJ and Casale, TB. Functional activity of lower-airway nerves - in *Asthma and rhinitis* - Ed. W. Busse and S. Holgate - Blackwell Scient. Public, Boston, 1995.
11. FRYER, AD. Muscarinic receptors - in *Asthma and rhinitis* - Ed. W. Busse and S. Holgate - Blackwell Scient. Public, Boston, 1995.
12. BARANINCK, JN. Muscarinic receptors - in *Pulmonary and critical care pharmacology and therapeutics* - Ed. A.R. Lefl-McGraw-Hill, USA, 1996.
13. ENGLER, RM. AND WATSON, N. Selective muscarinic receptors agonists and antagonists - *Pharmacology and Toxicology* (1996), 78, 59.
14. GOYAL, RK. Muscarinic receptors subtypes - *New Engl. J. Med.* (1989), 321:15, 1022.
15. BARNES, P. Milestones in asthma treatment - *Eur. Respir. Rev.* (1991), 1:4, 247.
16. GROSS, NJ. Side effects and toxicity - in *Pulmonary and critical care pharmacology and treatment* - Ed. A.R. Lefl-McGraw-Hill, USA, 1996.
17. PAKES, GE BROGDEN, RN HEEL, RC. et al. Ipratropium bromide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and chronic bronchitis - *Drugs* (1980), 20, 237.
18. GROSS, NJ and SKORODIN, MS. Anticholinergic, anti-muscarinic bronchodilators *Am. Rev. Respir. Dis.* (1984), 129, 856.
19. ENSING, K. ZEEUW, RA NOSSENT, GD. and al-Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1989), 36,189.
20. ATSMON, J. Topics in clinical pharmacology: ipratropium bromide in COPD and asthma - *Am. J. Med. Scien.* (1988), 296,140.
21. Standards for the diagnosis and care of patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1995), 152:5, 77.
22. BARNES, P. Anticholinergics in COPD: theoretical implications - *Res. Clin. Forums* (1991), 13:2, 33.
23. CHAPMAN, KR. Clinical implications of anticholinergic bronchodilator therapy in COPD - *Res. Clin. Forums* (191),13:2, 43.
24. BARROS, MJ. and REES, PJ. Bronchodilator responses to salbutamol followed by ipratropium bromide in partially reversible airways obstruction - *Respir. Med.* (1990), 84, 371.
25. PARTRIDGE, MR. and SAUNDERS, KB. Site of action of ipratropium bromide and clinical and physiological determinants of response in patients with asthma *Thorax* (1981), 36, 530.
26. REES, PJ. Effect of age on bronchodilator response - *Res. Clin. Forums* (1991), 13:2, 15.
27. MILLAR, AB., et al-Ipratropium bromide: are patients treated with optimal therapy? - *Postgrad. Med. J.* (1990), 66, 1040.
28. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - *Eur. Respir. J.* (1995), 8,1398.
29. CHAPMAN, K.R. Therapeutic algorithm for chronic obstructive pulmonary disease - *Am. J. Med.* (1991), 91:4A, 17S.
30. CHAPMAN, KR. Therapeutic approaches to chronic obstructive pulmonary disease: an emerging consensus - *Am. J. Med.* (1996), 100: 1A, 5S.
31. FRIEDMAN, M. Changing practices in COPD: a new pharmacologic treatment algorithm - *Chest* (1995), 107:5, 1945.
32. REBUCK, AS. CHAPMAN, KR ABOUD, R. et al. Anticholinergic bronchodilators in acute and severe asthma - *Res. Clin. Forums* (1991), 13:2, 69.