

EVOLUÇÃO FARMACOLÓGICA DOS MUCOLÍTICOS

MUCOLYTICS PHARMACOLOGICAL EVOLUTION

Pedro Fernandes Lara, Professor Doutor do Departamento de Farmacologia do ICB-USP; Médico do Serviço de Radiosótopos do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Ricardo Martins de Oliveira Filho, Professor Doutor do Departamento de Farmacologia do ICB-USP.

ABSTRACT

Mucolytic agents are drugs designed to reduce the viscosity and the adhesivity of the mucus and improve its remotion either by cough, by postural draining or by mechanical means^{2b}.

The first agent proposed as a mucolytic agent has been N-acetyl-cysteine. Its mucolytic action is due to the presence of free sulfhydryl groups wich directly act on the mucoprotein, there by breaking disulfide bonds and thus reducing its viscosity^{2b}.

Carboxymethyl-cysteine modifies the syntesis of glucoproteins of mucus, increasing the production of sialoglucoproteins. Otherwise, these proteins increase the mucociliar clearance, increasing cough effectiveness.

Ambroxol is an amine derivative of dibromophenylcyclohexanol, a bromexine metabolite. It is used in the chlorhydrate, the teophyllinate or in the free form.

Erdosteine is a thiol derivative which shows muco-regulatory and antioxidant properties. Both animal and human studies showed its capability of modulating the production and the viscosity of mucus, besides increasing the mucociliar transport. It has also been shown that erdosteine antagonizes the deleterious effects of free radical production in smoking, through an action on α_1 -antitrypsin activity. The penetration of antibiotics into the sputum is increased by the action of erdosteine on the reduction of bronchial secretions viscosity and/or control of bronchial inflammation. Thus, the local levels of antibiotics are increased and the therapeutic response is fastened^{2a}.

INTRODUÇÃO

As doenças obstrutivas crônicas das vias aéreas (p. ex. fibrose cística, bronquite crônica) são caracterizadas fisiopatologicamente por episódios infecciosos e inflamatórios que resultam em acúmulo de secreções mucosas espessas e viscoelásticas, o que acarreta redução na eficácia dos mecanismos mucociliar e de tosse para eliminar o fluido estagnado¹.

Os constituintes essenciais da secreção brônquica podem ser divididos em três grupos, como se mostra na Tabela 1.

No tratamento da doença brônquica obstrutiva e inclusive da sinusite, com a finalidade de auxiliar e eventualmente dispersar o uso de antibióticos, uma das vertentes é a melhora da depuração mucociliar através da redução da viscosidade e da elasticidade do muco. Os principais enfoques neste sentido mostram uso de irrigações

com soluções salinas, de estimulantes mucociliares (p. ex., trifosfato de adenosina), e dos chamados muco-reguladores ou *mucolíticos*.

Conforme a data da entrada na clínica, estes fármacos podem ser classificados em 4 grupos:

1. **Década de 60:** N-Acetilcisteína
2. **Década de 70:** Carboximetil-cisteína
3. **Década de 80:** Ambroxol
4. **Década de 90:** Erdosteína

N-ACETILCISTEÍNA

Primeiro agente proposto como "mucolítico", a N-acetilcisteína mostrou utilidade clínica durante muitos anos de uso em uma série de distúrbios respiratórios. Recentemente, foi verificado que pode apresentar efeitos benéficos em condições caracterizadas por diminuição das reservas de glutatona reduzida (GSSH) ou de estresse

TABELA 1

Constituintes da secreção brônquica, sua origem e significado.

Origem	Constituintes		
1º Grupo: Elementos secretados pelas glândulas e células mucosas:	mucinas ácidas: sialomucinas ¹ sulfamucinas ²	Mucinas neutras: fucomucinas ³	Imunoglobulina A
2º Grupo: Elementos levados pela infecção brônquica e pela reação inflamatória:	Proteínas plasmáticas: soroalbumina orosina haptoglobina	outras proteínas: α_1 -antitripsina ⁴ caliceína ⁵	Água Íons
3º Grupo: Elementos alveolares:	células: macrófagos alveolares	fosfolipídeos: provêm do surfactante ⁶	

- (1) As sialomucinas são mais miscíveis em água, portanto favorecem a melhor hidratação e fluidificação do muco.
- (2) Inibem cininas, e portanto intervêm reduzindo a reação inflamatória.
- (3) São menos hidrossolúveis, colaborando para o aumento da consistência do muco.
- (4) Constitui eficiente bloqueador de enzimas secretadas por bactérias, leucócitos e macrófagos na região.
- (5) Ao ser ativada, libera cininas que levam à broncoconstrição.
- (6) Proteína fosfolipídica complexa produzida pelas células epiteliais alveolares do tipo 2.

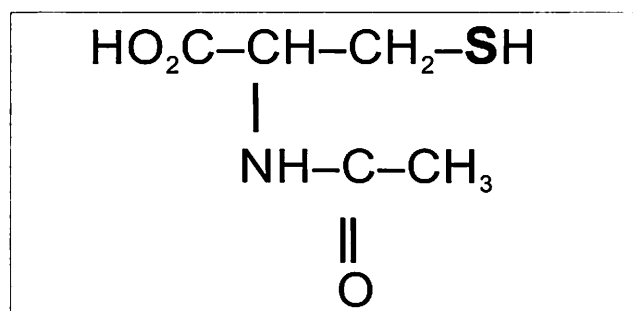


Figura 1. Molécula da *N*-acetilcisteína, mostrando o grupo tial em **negrito**, que está "livre" (compare com a Figura 2).

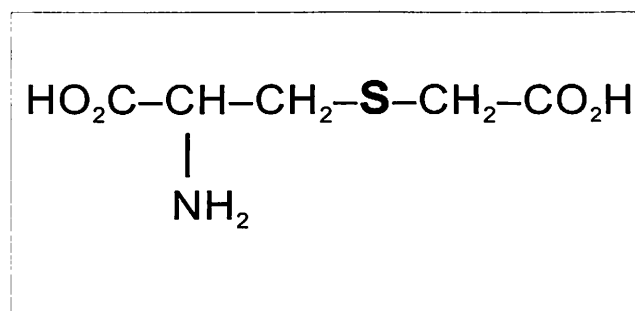


Figura 2. Molécula de carboximetil-cisteína, mostrando o grupo tial em **negrito**, que está "protegido".

oxidativo (p. ex., em infecção pelo vírus HIV, câncer, cardiopatia e tabagismo)². Não obstante, o preciso mecanismo da ação mucolítica era indefinido, e o efeito clínico não podia ser reproduzido com facilidade em laboratório. De fato, a administração de *N*-acetilcisteína ou de *S*-carboximetilcisteína a cobaias não provocou alteração das propriedades reológicas ou bioquímicas da secreção mucosa brônquica³. Dúvidas quanto à real utilidade clínica da *N*-acetilcisteína aparecem em publicações esparsas na literatura especializada, mostrando, por exemplo, ineficácia do fármaco quanto aos níveis de glutatona, aos produtos de peroxidação lipídica, ao muco tráqueo-brônquico ou mesmo à condição clínica⁴.

CARBOXIMETIL-CISTEÍNA

Diversos estudos envolvendo bronquite obstrutiva em desenho duplo-cego com placebo deixaram suficientemente claro que a carboximetil-cisteína, administrada em forma de xarope, durante 3 semanas (2,25 g/dia), causa

modificações significativas nas propriedades físico-químicas do muco, provocando aumento da depuração mucociliar e melhora na eficácia da tosse⁵. Curiosamente, porém, os volumes expectorados elevavam-se apenas nas 3 primeiras semanas de uso do fármaco.

Os efeitos da carboximetil-cisteína têm sido atribuídos à lise do muco por ação dos grupamentos tiólicos livres do fármaco, quando aplicado diretamente sobre esse muco⁶. Nesta concepção, os efeitos modificadores do muco causados pela carboximetil-cisteína só poderiam manifestar-se após metabolização e conseqüente liberação dos grupamentos sulfidríla, os quais se apresentam bloqueados na molécula original (v. Figura 2). Tais grupamentos, então liberados nos metabólitos do fármaco, reduzem as pontes de dissulfeto constituintes das proteínas secretoras⁷. Apesar da plausibilidade desta explicação, porém, em seres humanos não foi possível demonstrar biotransformação apreciável do fármaco, pois mais de 80% da dose administrada por via oral pode ser recuperada na urina sem modificação⁸.

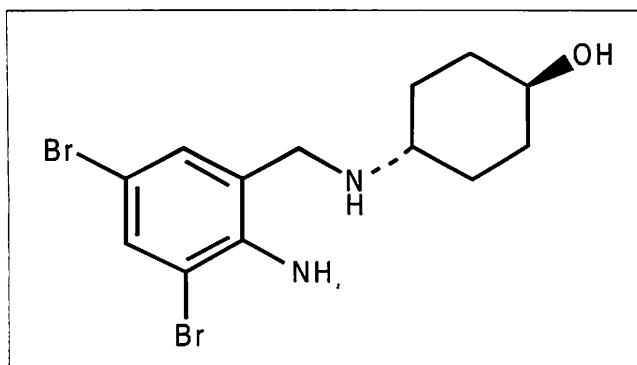


Figura 3 . Molécula do ambroxol.

AMBROXOL

O ambroxol é agente "mucoregulatório" de ação mista sobre a síntese e a composição do muco e sobre a mucosa das vias aéreas superiores⁹, usado amplamente no tratamento da bronquite crônica, com resultados clínicos inconsistentes¹⁰. A observação de que o ambroxol apresenta efeito inibitório pH-dependente sobre o crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* adicionaram crédito aos relatos dos efeitos benéficos do fármaco na terapêutica da tuberculose¹¹. Além disto, tanto *in vitro* como *in vivo*, o fármaco mostrou efeito antiinflamatório, através da redução da liberação de citocinas como o TNF- α (fator de necrose tumoral α), a IL-2 (interleucina-2) e o IF- γ (interferon- γ)¹². Por outro lado, não só a atividade protetora do ambroxol contra produtos de peroxidação lipídica (dienos conjugados, hidroperóxidos lipídicos, dialdeído malônico, bases de Schiff) não pôde ser demonstrada convincentemente, como também o fármaco isoladamente parece poder atuar como pró-oxidante¹³. Ademais, não parece haver efeito importante sobre a atividade mucociliar¹⁴.

ERDOSTEÍNA

A erdoesteína é derivado tiólico do aminoácido metionina, contendo 2 átomos de enxofre bloqueados, um dos quais na cadeia lateral alifática, e o segundo por inclusão no anel heterocíclico tiolactônico (Figura 4). Aspecto distinto deste fármaco é que, após metabolização hepática, são liberados pelo menos 3 metabólitos, todos ativos farmacologicamente.

As principais propriedades farmacológicas da erdoesteína podem ser assim resumidas:

ESTUDOS CLÍNICOS GERAIS

Resultados de estudos clínicos indicaram que a administração oral de erdoesteína, em doses de 600 a 900 mg/dia, causa sensível melhora em pacientes com distúrbios pulmonares envolvendo espessamento do muco tráqueobronquial e alteração de suas características físico-químicas¹⁵.

Na dose de 300 mg duas vezes ao dia a pacientes com bronquite hipersecretória crônica estável, em comparação com placebo, a erdoesteína diminuiu significativa-

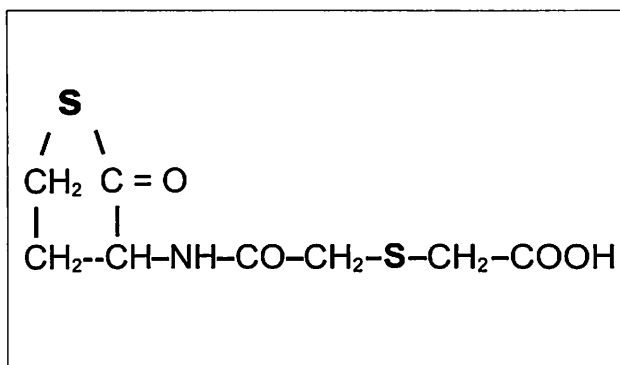


Figura 4 . Molécula da erdoesteína, mostrando os grupos tiólicos em **negrito**.

mente a frequência e a intensidade da tosse, e aliviou os sintomas de dificuldade respiratória e dispnéia¹⁶.

Um outro estudo mostrou que a eficácia clínica de 300 mg de erdoesteína 2 vezes ao dia foi ao menos equivalente àquela de 30 mg de ambroxol duas vezes ao dia em um estudo duplo-cego em 29 pacientes portadores de broncopneumopatia aguda ou crônica exacerbada tratados durante 7 dias. A erdoesteína reduziu mais efetivamente do que o ambroxol a adesividade do escarro (redução de 89 versus 60% em comparação entre o período basal e o final do tratamento)¹⁵.

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES

As propriedades antioxidantes da erdoesteína são ilustradas por sua capacidade de reduzir as concentrações séricas de dialdeído malônico, que estão cronicamente elevadas em fumantes¹⁷ e constituem bom indicativo de peroxidação lipídica, ou seja, conseqüência de lesões oxidativas causadas por agressão farmacológica. Este efeito é devido aos metabólitos ativos, pois apenas após administração *in vivo* a erdoesteína demonstrou redução do desenvolvimento do edema de pata em ratos provocado pela injeção de FeCl₂, um indutor de radicais livres¹⁸.

In vitro, demonstrou-se que a erdoesteína tem ação contra a inativação da α_1 -antitripsina causada por exposição direta à fumaça do cigarro¹⁹. Esta ação pôde também ser demonstrada *in vivo*, em ratos expostos à fumaça do cigarro²⁰. Além disto, em camundongos, a erdoesteína pode diminuir a toxicidade do paraquat (droga que induz formação de radicais reativos do oxigênio e leva à insuficiência respiratória progressiva e irreversível)²¹.

ATIVIDADES MUCOLÍTICA E MUCOCILIAR

Em portadores de broncopneumonia aguda ou crônica exacerbada, o tratamento durante 7 dias com erdoesteína (300 mg, duas vezes ao dia) produziu maior redução na adesividade do escarro que o ambroxol²².

A atividade mucociliar positiva da erdoesteína foi demonstrada em 16 pacientes previamente fumantes, portadores de bronquite crônica, tratados durante 8 dias com 300 mg do fármaco, duas vezes ao dia. A taxa de transporte mucociliar mensurada após foi 56% superior ao

período anterior ao tratamento (antes = 4,6 mm/min; depois = 7,2 mm/min)²³.

CONCLUSÃO

A erdosteína é derivado tiólico com propriedades muco-moduladoras e antioxidantes. Os estudos em modelos animais e em humanos demonstraram sua capacidade de modulação da produção e da viscosidade do muco, e de aumentar transporte mucociliar. Foi também demonstrado que a erdosteína antagoniza os efeitos negativos da liberação de radicais livres do tabagismo sobre a atividade α_1 -antitripsina. Através da redução da viscosidade das secreções brônquicas e/ou redução da inflamação brônquica, a erdosteína facilita a penetração de antibióticos no escarro²⁴, acarretando concentração antibiótica local mais elevada e resposta clínica mais rápida.

Os resultados de estudo clínico demonstraram que a erdosteína, administrada por via oral, constitui tratamento eficaz e adequadamente tolerado por pacientes portadores de doença brônquica obstrutiva crônica. Foi demonstrado que a eficácia do fármaco é significativamente superior à do placebo e no mínimo igual à do ambroxol na melhora dos sintomas. É importante salientar que um estudo clínico adequadamente controlado forneceu evidências convincentes de que a erdosteína melhora a eficácia da amoxicilina no tratamento da exacerbação infecciosa aguda da bronquite obstrutiva crônica²⁵, sem qualquer aumento na incidência de efeitos colaterais adversos¹⁵.

O perfil favorável de tolerabilidade da erdosteína pode ser justificado pela presença de seus grupamentos sulfidril quimicamente bloqueados (v. Figura 4). Os radicais sulfidril são liberados após metabolização hepática da molécula, exercendo subsequente sua atividade mucolítica e varredora de radicais livres em nível

brônquico. Desta forma, a erdosteína não apresenta quaisquer efeitos deletérios sobre a mucosa gástrica²⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brow DT - Carbocysteine. Drug Intell. Clin. Pharm. 22: 603-608, 1988.
2. Kelly GS - Clinical applications of N-acetylcysteine. Altern. Med. Rev. 3: 114-127, 1998.
3. Livingstone CR et al. - Model systems for the evaluation of mucolytic drugs: acetylcysteine and S-carboxymethylcysteine. J. Pharm. Pharmacol. 42: 73-78, 1990.
4. Konrad F et al. - The application of N-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Anaesthesia 44: 651-658, 1995.
5. Allward M et al. - Clinical evaluation of carbocysteine in the treatment of patients with chronic bronchitis. A double-blind trial with placebo control. Clin. Trials. J. 22: 36-44, 1985.
6. Sheffner RC - The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetyl-cysteine. Ann. N. Y. Acad. Sci. 106: 298-312, 1963.
7. Quevauvillier A et al. - Activité des mucolytiques sur la rétention expérimentale du mucus intrabronchiques chez de rat. Therapie 22: 485-493, 1967.
8. Waring RH & Mitchell SC - The metabolism and elimination of S-carboxymethyl-cysteine in man. Drug Metab. Disp. 10: 61-62, 1982.
9. DePrá M & Oberti F - Childhood sinusitis. A description and comments based on a 10-year series of cases. Minerva Pediatr. 37: 515-530, 1990.
10. Guyatt GH et al. - A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. Chest 92: 618-620, 1987.
11. Grange JM & Snell NJ - Activity of bromhexine and ambroxol, semi-synthetic derivatives of viscine from the Indian shrub Adhatoda vasica, against Mycobacterium tuberculosis in vitro. J. Ethnopharmacol. 37: 49-53, 1996.
12. Pfeifer S et al. - Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. Eur. J. Med. Res. 2: 129-132, 1997.
13. Piotrowski WJ et al. - Effect of paraquat intoxication and ambroxol treatment on hydrogen peroxide production and lipid peroxidation in selected organs of rat. J. Appl. Toxicol. 16: 501-507, 1996.
14. Scuri A et al. - Mucolytic agents and mucociliary activity. Rhinology 16: 223-231, 1984.
15. Dechant HL & Noble S - Erdosteine Drugs 52: 875-881, 1996.
16. Ghiringhelli G & Mancini C - Cross-over clinical study efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase controlled double blind study vs placebo. Arch. Med. Interna 47: 113-120, 1995.
17. Mancini C et al. - Erdosteine effect on serum malondialdehyde of healthy smokers and non-smokers. A pilot study. Eur. Resp. J. 10 (Suppl. 25): 95s, 1997.
18. Mancini C et al. - Erdosteine and its metabolites as antioxidants in the FeCl₂-induced rats paw oedema. Eur. Resp. J. 10 (Suppl. 25): 314s, 1997.
19. Gazzoni G et al. - In vitro protection by erdosteine against oxidative inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. Respiration 55: 113-118, 1989.
20. Biagi GL et al. - Erdosteine protection from cigarette smoke-induced loss of alpha-1-antitrypsin activity in rat lungs. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 27: 235-237, 1989.
21. Haise T et al. - Effects of HW-9144 on paraquat toxicity in mice and bleomycin-induced pulmonary injury in rats. Jpn. J. Pharmacol. 61 (Suppl. 1): 81P, 1993.
22. Fumagalli G et al. - Erdosteine: a new molecule with mucolytic activity. Clinical and instrumental evaluation in patients with acute and exacerbated chronic bronchopneumopathies. G. Ital. Mal. Torace 42: 299-308, 1988.
23. Olivieri D et al. - Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. Respiration 58: 91-94, 1991.
24. Rikevuti G et al. - Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. Thorax 43: 585-590, 1988.
25. Marchioni CF et al. - Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 33: 612-618, 1995.
26. DeGiovanni L et al. - Lack of gastric adverse effects of erdosteine in rats and man. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 29: 269-273, 1991.
27. Karolikas A - Dicionário Terapêutico Guanabara - Fármacos do aparelho respiratório 11.6, 1998/1999.
28. Zanini - Ogo - Guia de Medicamentos 97/98 - Atheneu Ed. S. Paulo - Convênio USP D¹.



O século XXI será, sem dúvida, a era da comunicação e o ouvido é essencial na comunicação humana. No Brasil, estima-se que cerca de 15 milhões de pessoas apresentem algum tipo de perda auditiva, sendo 350.000 pessoas com surdez profunda. Além do tratamento dos processos infecciosos e suas complicações, será de extrema importância a reabilitação dos processos que levam à surdez.

Este Tratado de 498 páginas, amplamente ilustrado, estuda a anatomia, embriologia, fisiologia, semiologia e as doenças do aparelho auditivo e vestibular. Pela primeira vez no Brasil temos um tratado especializado em otologia, mostrando a abordagem do diagnóstico e da terapêutica em nosso meio.

Informações com Mariza na
Fundação Otorrinolaringologia
Tel.: (011) 3068-9855



Indicado para o prêmio
"Jaboti" de Literatura Médica