



Novas descobertas científicas sobre o efeito mucocinético do ambroxol

Magdalena Brodowska, Heidemarie Graeter, Paula Fontanilla e Lionel Noah

A utilização do ambroxol é recomendada pela Sociedade Alemã de Pneumologia e Medicina Respiratória [1] para reduzir a intensidade dos sintomas e acelerar a recuperação da tosse aguda e subaguda. Enquanto agente mucoativo, destaca-se pelos seus efeitos mucocinéticos, aumentando o batimento ciliar nas vias respiratórias para remover o muco. Um novo estudo [2] mostrou-nos agora mais detalhes relativos à sinalização da via responsável pela ação mucocinética do ambroxol.

Mecanismos de ação conhecidos do ambroxol

O ambroxol estimula a atividade das células caliciformes, reduzindo assim a viscosidade do muco dos brônquios. Estimula ainda a produção do surfatante nos pneumócitos do tipo II e, por conseguinte, o muco formado adere menos às paredes dos brônquios. Ambos os mecanismos facilitam a expetoração. Além disso, estudos *in vitro* sugerem propriedades antibacterianas e antivirais do ambroxol: reduziu tanto a quantidade de patógenos e a formação de mediadores inflamatórios em infeções com rinovírus nas principais células epiteliais da traqueia humana [3], como suprimiu a multiplicação do vírus da gripe num modelo de rato [4]. Além disso, o ambroxol tem propriedades anti-inflamatórias ao modular diversas citocinas. O ambroxol tem ainda um efeito anestésico local através da inibição dos canais do sódio.

Importância da depuração mucociliar

A depuração mucociliar (MCC) é um mecanismo de defesa dos pulmões que compreende três componentes: a camada mucosa superficial (SML), a camada periciliar (PCL) e os cílios de batimento (estruturas finas semelhantes a pelos), que revestem a superfície das vias aéreas e executam movimentos de batimento coordenados dentro da PCL [2]. Relativamente a estes últimos, a frequência de batimento ciliar (CBF) e o ângulo de curvatura ciliar (CBA) são particularmente importantes para a eficácia do batimento ciliar e, logo, para o movimento do muco. As partículas inaladas (p. ex., bactérias ou vírus) são capturadas pela SML e transportadas pelo batimento ciliar na PCL até à orofaringe, onde são engolidas ou expetoradas. Assim, os fármacos que ativam diretamente o batimento ciliar são de particular interesse quer na prevenção

quer na melhoria de muitas doenças respiratórias relacionadas com a maior produção de muco. Não obstante a relevância deste efeito específico do ambroxol, o mecanismo de ação subjacente ainda não é bem entendido.

Novos conhecimentos relativos à sinalização induzida pelo ambroxol e mediada pelo cálcio nas células epiteliais ciliadas das vias aéreas pulmonares murinas

Uma investigação anterior destacou que o ambroxol aumenta o movimento e a amplitude de curvatura dos cílios nas células ao elevar o nível de cálcio dentro das células [5]. Este aumento consegue-se facilitando a libertação de cálcio do armazenamento celular interno e, mais significativamente, através da entrada de cálcio na célula pelos canais do cálcio específicos ($Ca_v1.2$). A pesquisa seguinte por Nakahari e colegas [2] mostrou mais ainda que as melhorias observadas na atividade ciliar são reguladas sobretudo por dois mecanismos de sinalização celular: um relacionado com o nível de pH celular e o outro, com a concentração de iões de cloreto no interior da célula. Inicialmente, o ambroxol ativa os canais do cálcio específicos nas células epiteliais ciliadas dos pulmões, levando a um aumento do cálcio celular. Este pico de cálcio ativa um mecanismo de transporte que importa bicarbonato (HCO_3^-) para a célula, elevando assim o seu pH interno, o que resulta num aumento exponencial da frequência e da amplitude do batimento ciliar. Além disso, o aumento dos níveis de cálcio estimula uma proteína (anoctamina 1 ou ANO1) que acelera a libertação de iões de cloreto dos cílios, reduzindo a concentração interna de iões de cloreto. Uma análise detalhada destes mecanismos mostrou que a via relacionada com o pH contribui para

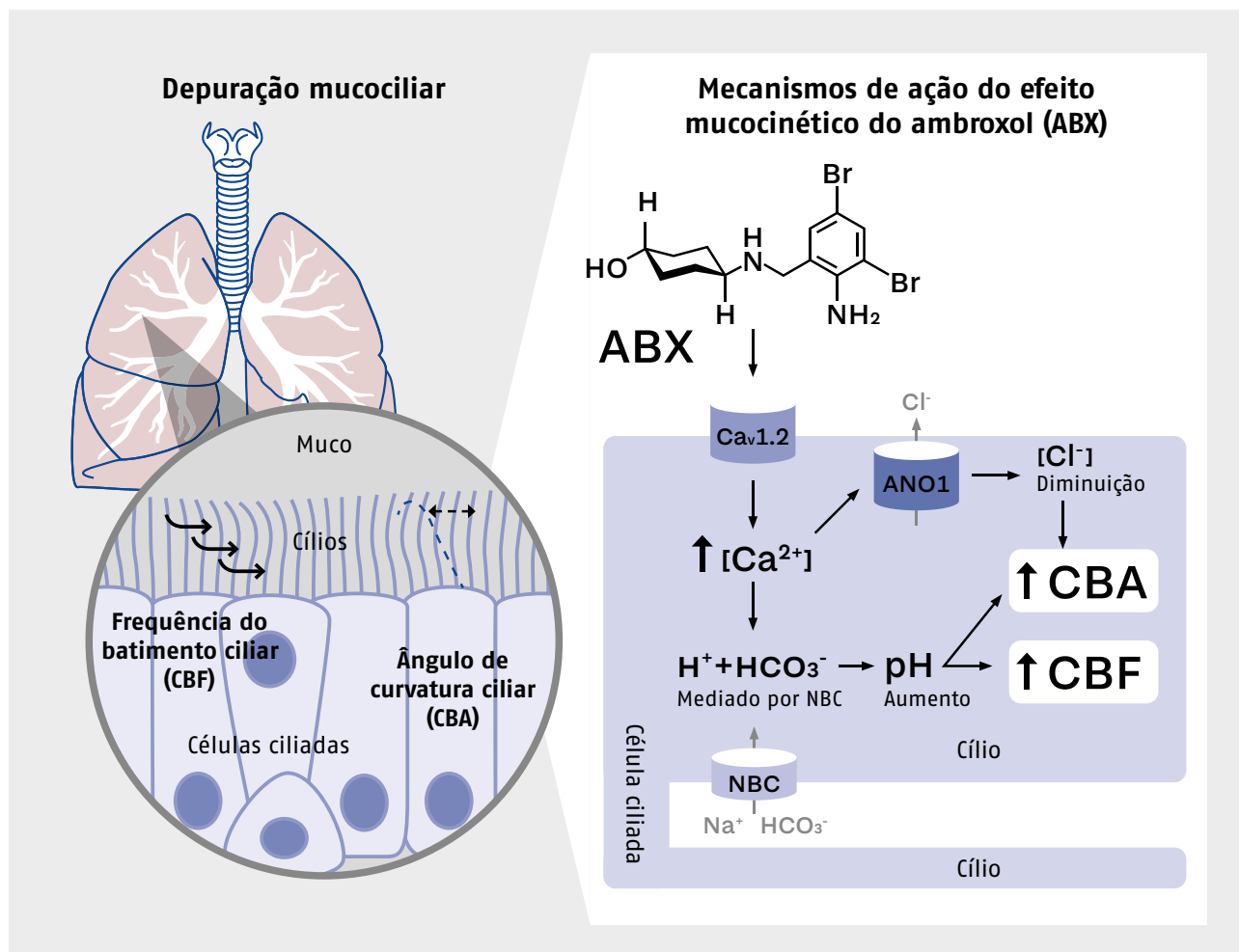


Fig. 1. Esquema do efeito mucocinético estimulado pelo ambroxol. O ambroxol (ABX) estimula a entrada de Ca^{2+} através de $\text{Ca}_v1.2$ e aumenta os níveis internos de cálcio. Por seu turno, o aumento de cálcio estimula o NBC para acelerar a entrada de bicarbonato (HCO_3^-). O HCO_3^- que entra através do NBC liga H^+ para aumentar o pH interno. A entrada de Ca^{2+} estimula diretamente a ANO1 nos cílios para ativar a secreção de Cl^- , o que diminui os níveis internos de cloreto. O aumento do pH interno faz crescer a CBF e a CBA, ao passo que a diminuição interna de $[\text{Cl}^-]$ faz crescer a CBA [modificado de acordo com 2].

um aumento significativo tanto na frequência (na ordem dos 30%) como na amplitude (na ordem dos 15–20%) do batimento ciliar, ao passo que a via de íons de cloreto também aumenta a amplitude (na ordem dos 10–15%), mas não afeta significativamente a frequência do batimento ciliar.

Tradução clínica: Recomendação do ambroxol para a tosse aguda

Segundo os nossos conhecimentos, o ambroxol é o único fármaco mucoativo para o qual foi descrito um mecanismo de ação mucocinético tão preciso. Isto sublinha a evidência irrefutável de que a sua ação mucocinética, além do seu efeito secretolítico, é de grande importância no benefício do tratamento com ambroxol.

Literatura

1. Kardos P, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Pneumologie* 2019;73:143–80.
2. Nakahari T, et al. Ambroxol-enhanced frequency and amplitude of beating cilia controlled by a voltage-gated Ca^{2+} channel, $\text{Ca}_v1.2$, via pH_i increase and $[\text{Cl}^-]$ decrease in the lung airway epithelial cells of mice. *Int J Mol Sci* 2023;24:16976. doi: 10.3390/ijms242316976.

3. Yamaya M, et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res* 2014;37(4):520–529. doi: 10.1007/s12272-013-0210-7.
4. Yang B, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J* 2002;19(5):952–958. doi: 10.1183/09031936.02.00253302.
5. Saito D, et al. Ambroxol-enhanced ciliary beating via voltage-gated Ca^{2+} channels in mouse airway ciliated cells. *Eur J Pharmacol* 2023;941:175496. doi:10.1016/j.ejphar.2023.175496.

Conflitos de interesses: M. Brodowska, H. Graeter e P. Fontanilla são funcionárias da Sanofi. Durante a preparação do manuscrito, L. Noah era funcionário da Sanofi.

Divulgação: Texto e publicação médica financiados pela Sanofi.

Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 23.04.2024
 Data de aprovação: 01.07.2024
 Data de publicação: 24.11.2024