

# Metabolismo da Teofilina / Frequência de Internamento por Agudização de Asma Brônquica: Casualidade ou Causalidade?

A. C. FALCÃO\* - M. F. LEITÃO\*\* - C. CHIEIRA\*\*\* - C. PEREIRA\*\*\*\* - E. M. FARIA\*\*\*\* - A. TODO-BOM\*\*\*\* - B. FREITAS TAVARES \*\*\*\* - P. ALENDOURO\*\*\*\* - C. LOUREIRO\*\*\*\* - M. M. CARAMONA\*\*\*\*\*

## RESUMO

A eliminação da teofilina a partir da corrente sanguínea encontra-se extremamente dependente da capacidade metabólica de cada indivíduo, apresentando por isso uma grande variabilidade inter-individual. Ainda assim, torna-se possível caracterizar dois tipos de metabolizadores na população normal: 1) metabolizadores rápidos, correspondendo a cerca de 25% dos adultos não fumadores, e que apresentam uma  $t_{1/2} < 6$  horas; 2) metabolizadores lentos, compreendendo os restantes 75%, cuja  $t_{1/2} > 6$  horas.

Neste trabalho procede-se a uma análise das implicações terapêuticas resultantes da avaliação dos parâmetros farmacocinéticos de um grupo de doentes internados por agudização de asma brônquica, nos quais se detectou uma elevada percentagem de metabolizadores rápidos ( $t_{1/2} < 6$  horas).

Os níveis séricos de teofilina foram determinados utilizando um método de imunoensaio de polarização fluorescente (TDx system, Abbott Diagnostics). Com posterior tratamento matemático, estes níveis séricos

permitiram o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos relativos ao referido grupo de doentes.

Perante os resultados obtidos, e até posterior confirmação, permanecerá a dúvida: esta rápida metabolização da teofilina resulta de uma causalidade ou de uma causalidade relativamente ao motivo de internamento?

Acresce salientar que a confirmação destes dados se reveste da maior importância na medida em que, para este tipo de doentes, poderá influenciar decisivamente a transposição da via endovenosa para a via oral e a consequente dose de manutenção no ambulatório.

**PALAVRAS CHAVE:** Asma; Teofilina; Monitorização Terapêutica.

## SUMMARY

### THEOPHYLLINE METABOLISM / INTERNMENT FREQUENCY BY ASTHMA EXACERBATION: CASUALTY OR CAUSALITY?

*Theophylline elimination process is directly connected with the metabolic capacity of each one, presenting for that reason a high inter-individual variability. Therefore, it is possible to characterize two different kind of metabolic patterns in the normal population: 1) the rapid metabolizers, corresponding to 25% of all normal non-smokers adults, and presenting a  $t_{1/2} < 6$  hours; 2) the slow metabolizers, including the remainder 75%, with a  $t_{1/2} > 6$  hours.*

*The aim of the present study is analyse the therapeutic implications resulting from the pharmacokinetic parameters determination in a group of patients with exacerbation of asthma, and in which we have detected a high percentage of rapid metabolic events ( $t_{1/2} < 6$  hours).*

*Serum levels of theophylline were determined by a fluorescent polarization immunoassay (TDx system,*

\* Assistente-estagiário da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

\*\* Assistente Hospitalar de Patologia Clínica

\*\*\* Chefe de Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*\*\* Interno Complementar de Imunoalergologia

\*\*\*\*\* Assistente Hospitalar eventual

\*\*\*\*\* Professora Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Trabalho efectuado com a colaboração dos seguintes Serviços:

- Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

- Serviço de Pneumologia, Sector de Imunoalergologia, dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Prof. Dr. Robalo Cordeiro)

- Serviço de Patologia Clínica, Sector de Hormonologia e Monitorização de Fármacos dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Dr. Dário Costa)

*Abbott Diagnostics). A subsequent mathematical analysis was performed and the pharmacokinetic parameters were established for each patient.*

*In presence of these results, and until posterior confirmation, the doubt remains: this rapid metabolism is the consequence of a sampling casualty or it is really the causality of internment?*

*The future confirmation of this results is very important because it can determine, in this kind of patients, a correct transposition from i. v. to oral administration of theophylline.*

**KEY WORDS:** Asthma; Theophylline; Therapeutic Monitoring.

## INTRODUÇÃO

A teofilina é um fármaco frequentemente utilizado no tratamento de algumas patologias do sistema respiratório, em particular nas situações de asma brônquica (1). Especialmente útil na prevenção das crises asmáticas, a teofilina é ainda vulgarmente utilizada nas situações de crise, associada normalmente a agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos e a corticosteróides (2, 3, 4).

A monitorização dos níveis séricos de teofilina, prática corrente em numerosos hospitais Europeus e Norte-Americanos (5), encontra-se plenamente justificada pelos seguintes motivos:

- estreita margem terapêutica (10-20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (6);
- enorme variabilidade nos processos de eliminação por motivos de ordem fisiológica, farmacológica e patológica (7);
- presença de numerosas formas farmacêuticas disponíveis no mercado, dificultando por isso a caracterização dos processos de incorporação (i.e. libertação e posterior absorção do princípio activo) (8).

De facto, sendo o metabolismo hepático a principal via de eliminação deste fármaco a partir da corrente sanguínea, e atendendo apenas às capacidades metabólicas intrínsecas inerentes às características fisiológicas de cada indivíduo, facilmente se comprehende a acentuada variabilidade inter-individual a que estarão sujeitos os valores da sua semi-vida de eliminação (9, 10).

Assim sendo, e à semelhança do que acontece para outros fármacos, também para a teofilina temos a considerar a existência de metabolizadores rápidos ( $t_{1/2} < 6$  horas) e metabolizadores lentos ( $t_{1/2} > 6$  horas) (11). Por outro lado, a distribuição tida como normal aponta para a inclusão de 25% dos adultos não fumadores no primeiro grupo, enquanto que os restantes 75% apresentariam semi-vidas de eliminação com valores superiores a seis horas (12).

Com base nestes pressupostos, e a partir da análise efectuada a um grupo de doentes sujeitos a internamento por agudização de asma brônquica, pretende-se com este trabalho avaliar as implicações terapêuticas resultantes da constatação da existência de uma elevada percentagem

destes doentes com características atribuíveis aos metabolizadores rápidos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho, realizado no Sector de Imunoalergologia do Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, foi conduzido ao longo de vários meses, tendo sido analisados 17 doentes com idades compreendidas entre os 22-75 anos, de peso variável entre os 43-72 kg, sendo 11 do sexo feminino e 6 do sexo masculino.

O critério de inclusão utilizado definia que: 1) o motivo de internamento dos doentes resultasse de um processo de agudização de asma brônquica; 2) quer na fase de crise, quer na posterior recuperação, os doentes se encontrassem sujeitos à administração de teofilina através da administração de perfusões endovenosas intermitentes.

Considerando que o comportamento cinético da teofilina se adapta a um modelo monocompartimental aberto, assumimos que a sua eliminação segue uma cinética de ordem 1 (13), razão pela qual a determinação da sua semi-vida de eliminação após a administração de perfusões endovenosas intermitentes se torna extremamente acessível (Figura 1).

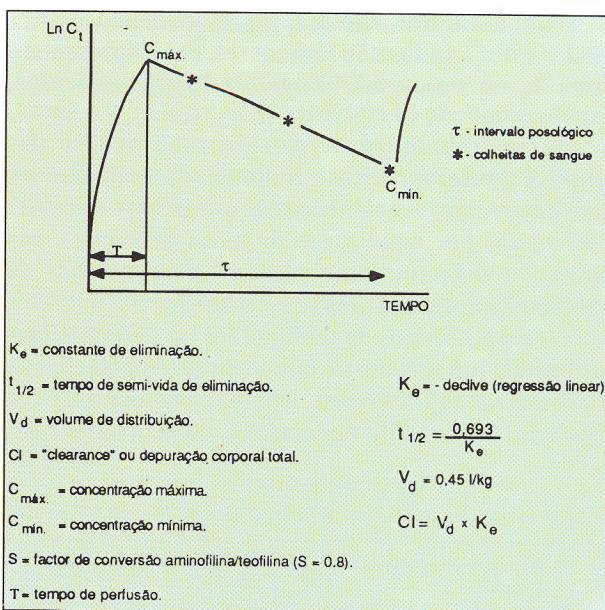


FIG. 1 - Representação gráfica do modelo matemático adoptado

Os tempos de amostragem utilizados foram de 1.5, 4.5 e 7.5 horas após o final de perfusão endovenosa de uma ampola de 240 mg de aminofilina durante 30 minutos. A determinação da semi-vida de eliminação para cada doente ocorreu invariavelmente durante as primeiras 72 horas após o início do internamento, ou seja, na fase

**TABELA 1**  
**Características individuais referentes à população estudada**

n	DOENTE	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	ALTURA (cm)	FACTORES DE RISCO *	K <sub>e</sub> (h <sup>-1</sup> )	Cl (l/h/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	G.M.F.	F	51	69	166	—	0,119	0,054	5,82
2	A.F.	M	52	72	167	—	0,080	0,036	8,66
3	C.C.S.	F	75	58	153	ID.	0,098	0,044	7,07
4	G.M.J.	F	36	43	148	ET.; PN.	0,119	0,054	5,82
5	D.S.H.	M	38	68	165	—	0,162	0,073	4,27
6	F.J.P.	M	23	56	165	—	0,153	0,069	4,53
7	M.M.M.	F	44	65	163	—	0,138	0,062	5,02
8	M.C.C.	F	42	53	150	—	0,123	0,055	5,63
9	A.P.	M	38	70	167	—	0,179	0,081	3,87
10	M.O.D.	F	45	57	160	—	0,139	0,063	4,98
11	N.C.N.	F	63	68	160	ID.	0,101	0,045	6,86
12	G.M.R.	M	70	70	165	ID.; I.C.; FU.	0,124	0,056	5,58
13	A.C.S.	M	55	60	167	I.H.	0,062	0,028	11,17
14	O.B.G.	F	22	45	147	—	0,098	0,044	7,07
15	A.M.M.	F	42	67	151	—	0,100	0,045	6,93
16	M.A.P.	F	29	57	160	—	0,072	0,032	9,65
17	A.C.M.	F	65	70	161	ID.	0,081	0,036	8,55

\* ID. - idade > 60 anos; I.C.- insuficiência cardíaca; I.H.- insuficiência hepática; PN.- pneumonia; ET.- eritromicina; FU.- furosemido (17,18)

inicial do processo de recuperação da crise que lhe deu origem. O sangue recolhido, depois de devidamente centrifugado, foi então guardado num frigorífico (0-4°C), procedendo-se à sua análise num período nunca superior a 24 horas após a sua recolha.

Na determinação dos níveis séricos de teofilina foi utilizado um imunoensaio de polarização fluorescente (TDx system, Abbott Diagnostics), método preciso, específico e sensível para este tipo de trabalho (14, 15). Para diminuir possíveis causas de erro, todos os níveis séricos correspondentes a um determinado doente foram avaliados num único ensaio, juntamente com a utilização de um padrão interno.

Para uma correcta interpretação dos resultados, recolheram-se informações complementares relativas a cada doente (i. e., peso, altura, idade, etc.), utilizando-se para o efeito uma folha de requisição apropriada (16). Adicionalmente, e sempre que necessário, procedeu-se ainda à consulta dos respectivos processos clínicos dos doentes.

## RESULTADOS

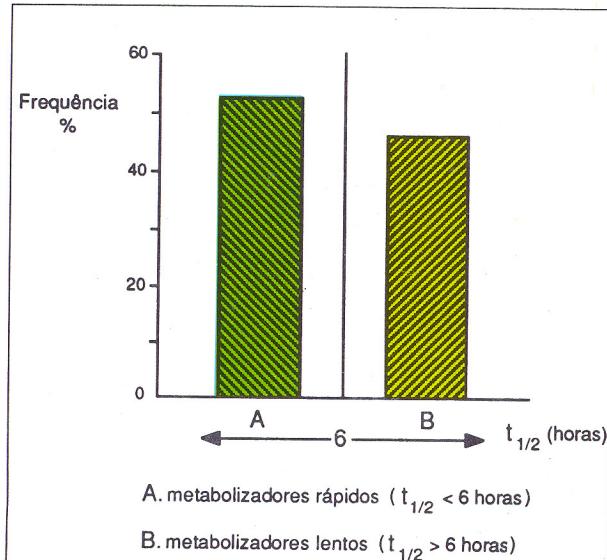
Na Tabela 1 podemos apreciar as características individuais referentes à população em estudo, sendo de

destacar a presença dos denominados "factores de risco", situações capazes de interferir negativamente com a capacidade de eliminação da teofilina, aumentando por isso a correspondente semi-vida de eliminação.

Através da Tabela e Figura 2, facilmente detectamos a existência de uma elevada percentagem (53%) de indivíduos com uma t<sub>1/2</sub> < 6 horas, característica atribuível aos denominados metabolizadores rápidos.

**TABELA 2**  
**Avaliação global dos parâmetros farmacocinéticos individuais**

	n	% relativa	t <sub>1/2</sub> (h) médias ± SD	Cl (l/h/kg) médias ± SD
t <sub>1/2</sub> < 6 horas	9	53%	5,05 ± 0,67	0,063 ± 0,011
t <sub>1/2</sub> > 6 horas	8	47%	8,24 ± 1,46	0,039 ± 0,006



**FIG. 2 - Distribuição dos doentes segundo as suas características de eliminação.**

## DISCUSSÃO

Perante os resultados obtidos deverão ser ponderadas as seguintes possibilidades:

**1. Casualidade na amostragem:** existem alguns argumentos que permitem minimizar esta possibilidade, uma vez que: a) os resultados referem-se a um período de tempo relativamente longo ( $> 6$  meses); b) o único critério de inclusão consistiu no motivo de internamento ser agudização de asma brônquica, associada à utilização da teofilina na fase de recuperação; c) a exclusão de doentes ter-se-à ficado a dever a critérios meramente aleatórios e com origem no corpo clínico.

**2. Especificidade populacional:** hipótese a considerar, mas que a confirmar-se afastaria os parâmetros farmacocinéticos da nossa população numa dimensão bastante razoável relativamente a valores bibliográficos aceites como referência.

**3. "Stress de Internamento":** situação transitória, resultante do próprio internamento, associada a alterações fisiopatológicas e com eventuais reflexos na capacidade metabólica dos doentes. Da confirmação desta hipótese estaria dependente a actual estratégia utilizada no processo de transição da via endovenosa para a via oral, na medida em que os parâmetros farmacocinéticos assim determinados (e utilizados no cálculo da dose de manutenção), viriam a sofrer alterações sensíveis na fase pós-internamento, tornando ineficaz e provavelmente até perigosa a previsão assim efectuada (Figura 3).

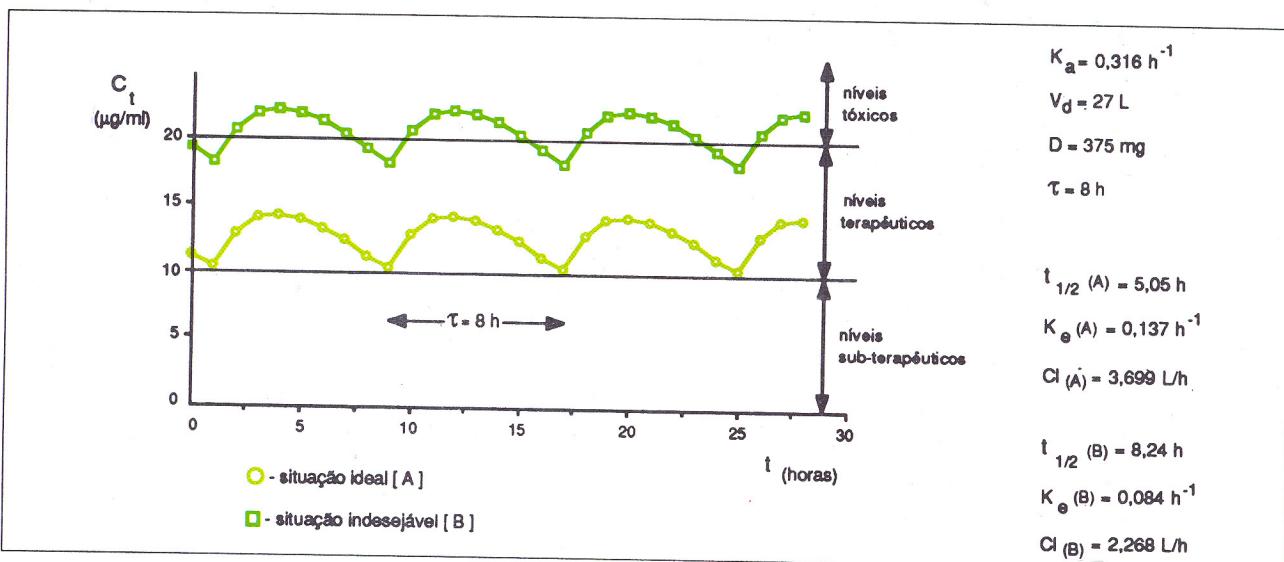
**4. Causalidade relativamente ao motivo de internamento:** considerando que, do ponto de vista farmacocinético, a nossa população não se afasta dos valores médios de referência, torna-se evidente a importância que assume a individualização posológica da teofilina, como forma de evitar doses sub-terapêuticas que em nada contribuem para uma eficaz profilaxia da asma (Figura 4).

## CONCLUSÕES

1. Dos resultados obtidos verifica-se que:

1.1) 53% dos doentes internados por agudização de asma brônquica apresentavam uma  $t_{1/2} < 6$  horas. Este valor aumenta para 65% se considerarmos os doentes com  $t_{1/2} < 7$  horas.

1.2) Quatro doentes (de um total de oito) com  $t_{1/2} > 6$  horas (50%), apresentavam factores de risco que poderão ser co-responsáveis por um aumento dos valores da semi-vida de eliminação.



**FIG. 3 - Simulação relativa ao "stress de internamento"**

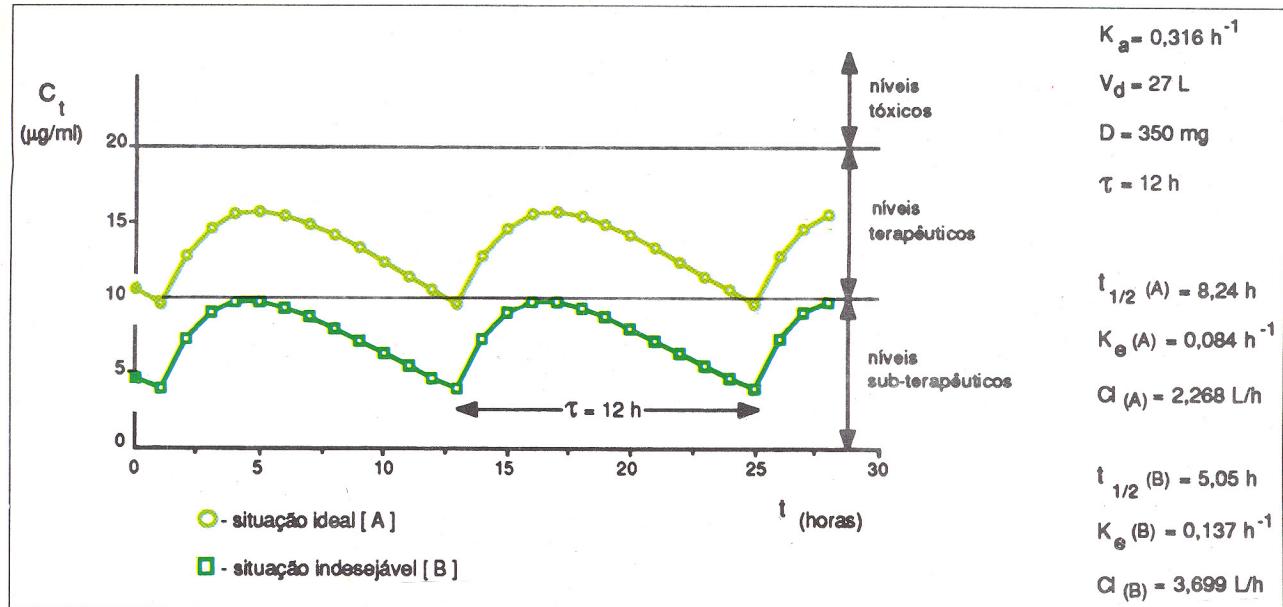


FIG. 4 - Simulação referente à "causalidade relativamente ao motivo do internamento".

1.3) Dois doentes (de um total de nove) com  $t_{1/2} < 6$  horas (22,2%), embora associados a factores de risco, apresentavam ainda assim perfis correspondentes a metabolizadores rápidos.

2. Se assumirmos que o comportamento cinético da nossa população, relativamente à teofilina, é semelhante aos valores tidos como referência na literatura internacional, conclui-se que 25% dos indivíduos com asma brônquica (metabolizadores rápidos) contribuem para 50% dos internamentos resultantes do agravamento dessa patologia. Ou seja, cada metabolizador rápido terá 3 vezes mais probabilidades de ser internado devido a processos de agudização de asma brônquica.

3. Resulta também evidente que, exceptuando a casualidade na amostragem, qualquer das outras hipóteses interfere decisivamente nas opções posológicas a tomar, sempre que esteja em causa a utilização da teofilina. Devido a isto, revela-se fundamental uma correcta monitorização dos níveis séricos de teofilina, especialmente nos doentes que apresentem uma elevada frequência de crises asmáticas, e ainda a todos aqueles que constituem grupos de risco (i. e., fumadores, insuficientes hepáticos, idosos, etc.).

4. Finalmente, perante os resultados apresentados e as ilações deles extraídas, torna-se indispensável a confirmação dos mesmos, para o que deverão ser efectuados estudos retrospectivos e prospectivos no sentido de despistar e/ou confirmar as hipóteses aqui avançadas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Weinberger M: The value of theophylline for asthma. *Ann Allergy*. 1989; 63: 1-3.

2. Barnes PJ: A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med*. 1989; 321 (22): 1517-1526.

3. Svedmyr N: The current place of  $\beta_2$ -agonists in the management of asthma. *Lung Suppl*. 1990; 105-110.

4. Weinberger M: The pharmacology and therapeutic use of theophylline. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 73: 525-532.

5. McLèod DC, Taylor WJ: Therapeutic drug monitoring as a standard of care. *Durg Intell Clin Pharm*. 6: 473-474.

6. Mitenko PA, Ogilvie RI: Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med*. 1973; 289: 600-603.

7. Glynn Barnhart A, Hill M, Szeftler SJ: Sustained release theophylline preparations: practical recommendations for the prescribing and therapeutic drug monitoring. *Drugs*. 1988; 35: 711-726.

8. Klein GL: Problems with generic theophylline and indiscriminate brand switching. *Ann Allergy*. 1987; 58: 350-352.

9. Tang-Liu DD, Williams RL, Riegelman S: Nonlinear theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 31(3): 358-369.

10. Otero MJ, Dominguez-Gil A: Criterios farmacocinéticos para la utilización clínica de teofilina. *Farm Clin*. 1985; 2(5): 318-344.

11. Hendeles L, Iafrate RP, Weinberger M: A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. *Clin Pharmacokinet*. 1984; 9: 95-135.

12. Hendeles L, Weinberger M: Theophylline: a "state of the art" review. *Pharmacotherapy*. 1983; 3: 2-44.

13. Dvorchik BH, Vesell ES: Significance of error associated with the one-compartment formula to calculate clearance of thirty eight drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 1978; 23(6): 617-623.

14. Otero MJ, Suárez MA, Barrueco M et al: Determinación de niveles plasmáticos de teofilina utilizando una nueva técnica analítica. *Farm Clin*. 1987; 4(7): 528-534.

15. Oeltgen PR, Shank A, Blouin RA et al: Clinical evaluation of the Abbott TDx fluorescence polarization immunoassay analyzer. *Ther Drug Monitor*. 1984; 6: 360-367.

16. Svirbely JR, Speicher CE: The importance of request and report forms in the interpretation of therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monitor*. 1980; 2: 211-216.

17. Jenne JW: Effect of disease states on theophylline elimination. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 78: 727-735.

18. Upton RA: Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication. *Clin Pharmacokinet*. 1991; 20(1): 66-80.