

Papel atual das metilxantinas (aminofilina e teofilina) nas doenças respiratórias

Marco Aurélio Scarpinella Bueno*

* Médico Pneumologista; Doutor em Medicina pela Unifesp/EPM - São Paulo (SP).

As metilxantinas compreendem um grupo de substâncias alcalóides encontradas na natureza, particularmente no chá, café e cacau, cujo principal representante é a teofilina. A solubilidade das metilxantinas é muito baixa, o que torna obrigatória para uso farmacológico a formação de complexos com outras substâncias mais solúveis. O mais conhecido desses complexos ocorre entre a teofilina e a etilenodiamina, para que se forme a aminofilina. As xantinas têm em comum uma série de propriedades farmacológicas interessantes, em particular a capacidade de relaxar a musculatura lisa (notavelmente a brônquica), estimular o sistema nervoso central e promover diurese⁽¹⁾.

Os mecanismos de ação celular propostos para as metilxantinas são a inibição da fosfodiesterase (e, portanto, o aumento intracelular do AMP-c), efeito na concentração de cálcio intracelular (direto e indireto via hiperpolarização da membrana celular), desacoplamento do cálcio intracelular favorecendo elementos contráteis musculares e antagonizando receptores de adenosina⁽¹⁾. Crê-se que este último seja o fator mais importante para explicar os efeitos farmacológicos das xantinas. Por possuírem estreita faixa terapêutica, sua toxicidade é freqüente com o uso crônico e a monitorização torna-se essencial⁽²⁾.

Papel das metilxantinas no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Não é o objetivo deste texto discorrer sobre a fisiopatologia da DPOC, porém a maioria dos portadores desta doença vai procurar assistência médica por limitação funcional de suas atividades. Os fatores determinantes dessa limitação são a dispnéia, a perda da capacidade de realizar exercício, a piora da mecânica respiratória e a perda de força muscular.

De uma forma geral, a teofilina afeta favoravelmente todos os fatores limitantes para o paciente portador de DPOC. Há redução na dispnéia, melhora da capacidade de exercício, melhora da força muscular e da mecânica respiratória. Tais benefícios são

decorrentes de broncodilatação, da diminuição da quantidade de gás alçaponado, de ação direta e indireta (ação antiinflamatória e imunomoduladora) sobre a musculatura respiratória, melhora na hematose e, em pacientes coronarianos, melhora na perfusão miocárdica⁽²⁾.

Apesar desses efeitos ocorrerem individualmente e não em todos os pacientes com DPOC (provavelmente por variabilidade de níveis terapêuticos), e não ser possível prever qual é o indivíduo que irá se beneficiar da droga, existem na literatura evidências que suportam o uso de teofilina na DPOC, particularmente se a limitação funcional persistir apesar da cessação do tabagismo e do uso de broncodilatadores. As diretrizes atuais consideram a teofilina fármaco de terceira linha no manejo da DPOC, atrás de anticolinérgicos e broncodilatadores⁽¹⁻²⁾.

Interessante notar que todos os estudos que mostraram efetividade da teofilina na DPOC foram realizados com preparações de liberação lenta, por apresentarem menor oscilação dos níveis séricos. A dose deve ser individualizada a fim de se obter o máximo de efeito com o mínimo de toxicidade. Monitorização de nível sérico e acompanhamento com espirometria, teste de caminhada e escalas de dispnéia podem ser úteis na determinação da dose. Na exacerbação da DPOC não há estudos suficientes que justifiquem seu uso, ficando a indicação a cargo do juízo clínico⁽¹⁻²⁾.

Papel das metilxantinas no tratamento da asma

A aminofilina é considerada última opção como broncodilatador para alívio imediato dos sintomas da asma, atrás dos beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e corticóides. Seu uso na crise deve se restringir aos pacientes que são hospitalizados e que persistem sintomáticos apesar da terapêutica adequada com antiinflamatórios. Administrar sempre em infusão contínua com monitorização do nível sérico⁽³⁾.

Seu papel como droga de manutenção também vem sendo abandonado em prol dos corticosteróides inalados, que apresentam a melhor relação custo/risco/benefício para o controle da asma persistente. Mesmo em relação à asma noturna, a aminofilina se mostrou inferior aos beta-2 adrenérgicos de longa duração por via inalatória⁽³⁾.

De uma forma geral, as diretrizes atuais sugerem o uso da teofilina como última opção terapêutica (tratamento adjuvante) na asma persistente moderada e na asma persistente grave, quando os sintomas persistirem após os tratamentos preconizados⁽³⁾.

Referências

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
2. Barr RG, Rowe BH, Camargo Jr CA. Methyl-xanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002168. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002168.
3. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report II. NHLBI/WHO Workshop 1997;95:1-67.