

DASILVA, M.V.S.; MENDES, I.J.M.; FREITAS, O. O medicamento, a auto-medicação e a farmácia. *Infarma*, v.15, n.3/4, 2002.

GOMES, M.F.S. Estudo da automedicação infantil em uma região administrativa no município do Rio de Janeiro. 2000. 80f. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2000.

HAAS, H. Padrões de consumo de medicamentos em dois povoados da Bahia (Brasil), *Revista de Saúde Pública*, v.23, p. 143-51, 1989.

SIMÕES, M.J.S.; FARACHE FILHO, A. Consumo de medicamentos em região do estado de São Paulo (Brasil – 1985). *Revista de Saúde Pública*, v. 22, n.6, p. 494-499. 1988.

SOBRAVIME. O que é uso racional de medicamentos/ Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, Acción Internacional para la Salud – América Latina y El Caribe. – São Paulo: Sobravime, 2001.

VILLARINO, J.F.; SOARES, I.C.; SILVEIRA, C.M. Perfil da automedicação em município do Sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 32, n.1, p. 43-9, 1998.

# MONITORIZAÇÃO DA TEOFILINA EM CRIANÇAS ASMÁTICAS DESNUTRIDAS

LOUISIANNY GUERRA DA ROCHA<sup>1</sup>  
JOÃO GONÇALVES DE MEDEIROS FILHO<sup>2</sup>

1. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRJ. Professora Assistente II UFRN.
2. Doutor em Pediatria pela Universidade de São Paulo. Professor Adjunto do Hospital Universitário da UFPB, Hospital Universitário Lauro Wanderley (UFPB). Assistência Médica Infantil da Paraíba – AMIP/PB. E-mail do autor responsável: [ro7ana@zipmail.com.br](mailto:ro7ana@zipmail.com.br)

## INTRODUÇÃO

Desnutrição-protéico-calórica (DPC) é uma condição clínica muito comum na população infantil de países em desenvolvimento<sup>1,2</sup>. No Brasil, sua incidência é mais expressiva, no Norte e Nordeste, regiões onde as condições sócio-econômicas são mais desfavoráveis<sup>3</sup>.

As crianças desnutridas, por sua vez, são mais sujeitas a intercorrências clínicas, entre as quais asma brônquica<sup>4</sup>, doença de alta prevalência em crianças e adultos<sup>5,6</sup> e que, na maioria das vezes, requer o uso de fármacos no seu tratamento<sup>7</sup>.

Osmond & Barker (2000) relatam que a desnutrição é uma condição muito complexa, capaz de desencadear distúrbios metabólicos, digestivos, hepáticos, renais e, etc., podendo acometer a cinética de absorção, metabolismo, distribuição e depuração de drogas, alterando, por consequente, sua eficácia e toxicidade<sup>8</sup>.

Aminofilina (85% de teofilina) é um fármaco broncodilatador de uso frequente na prevenção e no tratamento de asma brônquica<sup>9,10</sup>, em virtude de provocar relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, aumentar a depuração mucociliar, diminuir a permeabilidade microvascular da mucosa das vias aéreas e aumentar a contratilidade diafragmática<sup>11, 12, 13, 14, 15, 16</sup>.

Sabe-se que a eficácia da teofilina, em pacientes asmáticos, depende de sua concentração plasmática<sup>16,17,18</sup>. Autores consideram que sua concentração terapêutica ótima seria da ordem de 5-15µg/mL e que níveis superiores a 20µg/mL estariam associados a efeitos tóxicos indesejáveis, como nervosismo, vômito, convulsão, etc.

Admitem, ainda, que existe grande variação interindividual na sua eliminação e, portanto, sua dose deverá ser

individualizada e seus níveis séricos monitorizados nos pacientes que dela fazem uso<sup>13, 19, 20</sup>.

Considerando que a desnutrição pode interferir na cinética da teofilina e, tendo em vista a estreita faixa de uso terapêutico da droga<sup>21</sup>, o presente estudo tem como objetivo obter subsídios para um melhor entendimento da monitorização da aminofilina em crianças asmáticas desnutridas no nosso meio.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente trabalho consiste num estudo prospectivo caso-controle, realizado na Assistência Médica-Infantil da Paraíba e Hospital Universitário Lauro Wanderley da UFPB, ambos localizados na cidade de João Pessoa/PB.

Foram estudadas 20 crianças em estado de mal asmático, cujas mães concordaram em participar da investigação, distribuídas em dois grupos: Grupo I, constituído de dez crianças portadoras de DPC, segundo a classificação de Gomez<sup>20</sup> e, Grupo II, representado por dez crianças eutróficas.

Todas as crianças selecionadas para o estudo receberam, no início do trabalho, Aminofilina (Sandoz), na dose de 5mg/Kg, diluída em 20,0 mL de água bidestilada (q.s.p), na qual era administrada por via endovenosa, através de perfusão contínua intermitente, em cerca de 20 minutos, a cada seis horas, com auxílio de seringa hipodérmica.

Foram excluídas do estudo crianças com febre prolongada, as que estavam fazendo uso de medicamentos que apresentavam interações indesejáveis com a aminofilina, crianças portadoras de insuficiência hepática, renal e/ou cardíaca, as que recebiam dieta contendo xantinas e, finalmente, as que vinham fazendo uso de aminofilina, nas últimas 48 horas.

Amostras de sangue de cerca de 5,0 mL foram cole-

tadas de todas as crianças, 19 horas após a administração de aminofilina, tempo suficiente para a teofilina atingir a concentração sérica ideal (5–15 µg/mL). Posteriormente, as amostras de sangue foram utilizadas para a realização de dosagens bioquímicas, tais como uréia, creatinina, fosfatase alcalina, albumina, proteínas totais e teofilina.

A dosagem da teofilina foi realizada por radioimunoensaio (RIE), através do kit Teofilina *Coat-a-Count da Diagnostic Product Corporation* – Los Angeles – CA, anteriormente descrito<sup>23</sup>. As dosagens bioquímicas foram feitas por métodos colorimétricos, no aparelho Cobas Mira – Roche, usando os seguintes Kits comerciais: Kit Urea UV (Wiener Lab – Rosário/Argentina), para dosagem de uréia; Kit Creatinin (Bioclin – Química Básica Ltda. Belo Horizonte/Brasil)<sup>25</sup>, para creatinina; Kit Fosfatase Alcalina Optimi-

zada (Biodiagnostic – Indústria Química Clínica Ltda – Piracicaba/Brasil)<sup>26</sup> para fosfatase alcalina e, finalmente, o Kit Proti 2 (Wiener Lab. Rosário/Argentina)<sup>27,28</sup>, para a análise dos níveis plasmáticos de proteínas totais e albumina.

Na análise estatística dos dados, utilizaram-se o Teste de T<sup>2</sup> de Hotelling<sup>29</sup>, o teste T para amostras independentes e o teste de Mann-Whitney, tendo como nível de significância 5%.

## RESULTADOS

Na tabela 1, estão representados a idade, o peso, o déficit nutricional e o grau de desnutrição das crianças do grupo I (DPC). Observa-se que sua idade média foi de 5,7 anos e que 90% eram portadoras de desnutrição-protéico-calórica do tipo I (leve).

**Tabela 1.** Distribuição das crianças do Grupo I (DPC)

Crianças (n=10)	Idade (anos)	Peso (Kg)	Déficit Nutricional (%)	Grau de Desnutrição
01	08	20,5	21,50	DPC I
02	13	36,0	12,00	DPC I
03	04	15,0	13,79	DPC I
04	01	10,0	20,80	DPC I
05	08	22,0	12,70	DPC I
06	07	18,7	18,30	DPC I
07	06	18,0	12,90	DPC I
08	07	19,0	17,00	DPC I
09	01	8,0	34,50	DPC II
10	02	10,3	17,70	DPC I
Média ±DP		16,87 ± 8,0	17,43 ± 6,9	

DPC I – Desnutrição-protéico-calórica do tipo (leve)

DPC II – Desnutrição-protéico-calórica do tipo II (moderada)

No Grupo II (controle), a idade média foi de 4,9 anos e todas as crianças eram eutróficas (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição das crianças do Grupo II (Controle)

Crianças (n=10)	Idade (anos)	Peso (Kg)
01	15	43,0
02	07	24,0
03	07	23,0
04	01	12,5
05	07	25,0
06	04	18,0
07	01	13,0
08	02	13,7
09	04	16,7
10	01	11,0
Média ± DP		19,99 ± 5,2

Considerando que o período de amamentação possa vir a influenciar o estado nutricional das crianças, após o desmame, as crianças do grupo II foram amamentadas, em média, durante seis meses de idade, enquanto que as do grupo I receberam aleitamento natural, apenas durante cerca de dois meses.

Do ponto de vista clínico, todas as crianças estudadas apresentavam à admissão dispnéia, tosse, aumento das frequências cardíaca e respiratória e temperatura axilar normal.

O período de internação foi mais longo no grupo I – em média quatro dias, em comparação com o grupo II – cerca de três dias. Assim, as crianças do grupo I levaram mais tempo para reverter o quadro de mal asmático.

Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação às concentrações séricas médias de uréia, fosfatase alcalina, creatinina e albumina, nos dois grupos; no que concerne às proteínas totais, entretanto, os níveis plasmáticos foram significativamente inferiores no grupo I em comparação com o grupo II (Tabela 3).

**Tabela 3.** Concentração plasmática da uréia em mg/dL (URE), creatinina em mg/mL (CRE), fosfatase alcalina em U/L (FA), proteínas totais em g/dL (PT) e albuminas em g/dL (AB), das crianças dos Grupos I e II, incluídas neste estudo

Grupo I (n = 10) - DPC					Grupo II (n = 10) - Controle				
URE (X±DP)	CRE (X±DP)	FA (X±DP)	PT (X±DP)	ALB (X±DP)	URE (X±DP)	CRE (X±DP)	FA (X±DP)	PT (X±DP)	ALB (X±DP)
16,8±4,85	0,34±0,08	118,7±44,08	5,52±0,09	4,12±1,25	13,6±4,27	0,37±0,09	131,8±59,9	6,65±0,79	4,29±0,72

Quanto a teofilinemia, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo (Tabela 4).

**Tabela 4.** Concentração sérica da teofilina ( $\mu\text{g/mL}$ ) em Contagem por minuto (CPM) das crianças do Grupo I e II, incluídas neste estudo

Grupo I (DPC)		Grupo II (Controle)	
Pacientes	Concentração de Teofilina	Pacientes	Concentração de Teofilina
01	5,00	01	11,82
02	7,69	02	14,28
03	6,62	03	8,26
04	6,00	04	8,33
05	8,19	05	9,70
06	9,99	06	13,60
07	11,49	07	12,47
08	6,54	08	9,62
09	13,41	09	6,87
10	6,68	10	6,50
Média $\pm$ DP	8,16 $\pm$ 0,84	Média $\pm$ DP	10,18 $\pm$ 0,87
		P=0,119; t=1,63	

As reações adversas apresentadas pelas crianças estudadas estão representadas na Tabela 5.

**Tabela 5.** Concentrações séricas da teofilina em  $\mu\text{g/mL}$  e as reações Adversas observadas nas crianças incluídas neste estudo (Grupo I - DPC e II - Controle)

Grupo I (n = 10)			Grupo II (n = 10)		
Pacientes	Teofilina ( $\mu\text{g/mL}$ )	Reações Adversas	Pacientes	Teofilina ( $\mu\text{g/mL}$ )	Reações Adversas
01	5,0	Ausentes	01	11,82	Ausentes
02	7,69	Ausentes	02	14,28	Vômito/Irritação
03	6,62	Ausentes	03	8,26	Ausentes
04	6,00	Ausentes	04	8,33	Ausentes
05	8,19	Ausentes	05	9,70	Vômito
06	9,99	Vômito/Irritação	06	13,60	Ausentes
07	11,49	Ausentes	07	12,47	Vômito/Irritação
08	6,54	Ausentes	08	9,62	Ausentes
09	13,41	Vômito/Irritação	09	6,87	Ausentes
10	6,68	Ausentes	10	6,50	Ausentes
Porcentagem = 20%			Porcentagem = 30%		

## DISCUSSÃO

Desnutrição-protéico-calórica é uma das doenças nutricionais mais frequentes, em países em desenvolvimento, predominando em crianças com idade inferior a cinco anos<sup>2,14</sup>. Associa-se, amiúde, a doenças dos tratos respiratórios e digestivo<sup>4,30</sup> e que comumente requerem o uso de fármacos, no seu tratamento<sup>32,33</sup>.

As alterações orgânicas da desnutrição poderão afetar a absorção, o metabolismo, a depuração e a excreção de fármacos, a exemplo da deficiência de citocromo P450 – comum na DPC –, que altera a ação dos barbitúricos por diminuir sua depuração hepática e renal<sup>34,35,36</sup>; a hipovitaminose C, por sua vez, reduz a hidroxilação de anilina e a N-desmetilação de aminopirina em 50-70%.<sup>37</sup>

Taurus Santos et al. (1977) relatam que a cinética de drogas sofre alterações significativas em pacientes portadores de DPC, adiantando, ainda, que existe escassez de ensaios clínicos e epidemiológicos que relacionem a eficácia, toxicidade, interações e a dose ideal de fármacos em desnutridos.

As crianças do grupo I apresentaram recuperação mais lenta da crise de asma e, conseqüentemente, das funções pulmonares, quando comparadas com as do grupo II, o que está de acordo com relatos da literatura<sup>38, 39</sup>.

Com base nas dosagens séricas de fosfatase alcalina, uréia, creatinina e albumina, não foram detectadas alterações renais e hepáticas nas crianças desnutridas; resultados semelhantes foram relatados anteriormente por autores<sup>32,39,40</sup>.

As crianças do grupo I apresentaram concentrações séricas de proteínas totais mais baixa que as do grupo II, caracterizando, do ponto de vista bioquímico, o quadro de DPC.

Observou-se, ainda, uma grande variação interindividual nas concentrações séricas de teofilina, tanto no grupo I – variando de 5,00 a 13,41  $\mu\text{g/mL}$ , quanto no grupo II – oscilando de 6,50 a 14,28  $\mu\text{g/mL}$ , com a dose padrão de 5mg/Kg de aminofilina. Os níveis médios de teofilina no grupo I foram inferiores aos do grupo II, porém, a diferença não foi considerada estatisticamente significativa.

Segundo Mahon (1991), a concentração terapêutica ótima da teofilina estaria situada na faixa de 5 a 15  $\mu\text{g/mL}$ ; em ambos os grupos. Portanto, os níveis séricos da teofilina se encontram dentro da faixa sugerida.

Algumas crianças deste estudo apresentaram reações adversas leves – vômitos e irritabilidade – quando a teofilinemia se situava entre 9,70 e 14,28  $\mu\text{g/mL}$ . Apesar de definidas por alguns autores, há evidências reais de que, na prática, as margens terapêuticas da teofilina deveriam ser mais flexíveis, razão pela qual as avaliações laboratorial e clínica desempe-

nam, em muitos casos, papel decisivo na escolha da margem terapêutica para determinado paciente<sup>41</sup>.

Este estudo sustenta, ainda, que a teofilina é um fármaco com forte indicação para uma monitorização laboratorial, como suporte para um melhor acompanhamento clínico do paciente e contribui para um melhor conhecimento desse fármaco em crianças desnutridas do nosso meio. E, finalmente os autores sugerem que se realizem estudos da cinética da teofilina em crianças com DPC dos tipos I, II e III, face a complexidade da doença e suas possíveis implicações na farmacocinética da droga.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdi, H., Jaiswal, A.K., Sahi, M.K. Dietary protein in metabolic adaptation of rat thymus. **Indian J. Biochem. Biophys.**, v.17, p.237-241, 1980.
- Law, C.M., Egger, P., Dada O. Body size at birth and blood pressure among children in developing countries. **Inter. J. Epidemiol.** v.30, p.52-57, 2001.
- Cardoso AL, Carrazza FR. Desnutrição primária. **Pediatr. Moder.**, v.9, p.29-37, 1973
- Rocha, J.A. Desnutrição na prática pediátrica. **JBM**, v.49, p.50-56, 1985.
- Lemle A, Bethlem N, França AT, et al. Asma Brônquica. **JBM**, v.64, p.17-44, 1993.
- Weinberger, M., Ginchansky, E. Dose-dependent kinetics of theophylline disposition in asthmatic children. **J. Pediatr.**, v.91, p.820-824, 1977.
- Giacoia, G.P. Incentive to study drugs in children and other governmental initiatives; will patients with asthma benefit? **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.106, p.5118-5124, 2000.
- Osmond, C., Barker, D.J.P. Fetal. Infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. **Environ. Health Perspect.**, v.108, p.545-553, 2000.
- Wanke, T., Merkle, M., Zifko, U. et al. The effect of aminophylline on the force-length characteristics of the diaphragm. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.**, v.149, p.1545-549, 1994.
- Hart, A.D., Grimble, R.F. The effect of methylxanthines on milk volume and position and growth of rats pups. **Brit. J. Nutr.**, v.64, p.339-350, 1990.
- Ferreira, A.C.F.R. Monitorização da teofilina terapêutica. **Rev. Port. Farm.**, v.44, p.5-114, 1994.
- Mahon, W.A. Drogas e sistemas respiratórios. In Kalant H., Roschan W.H., Eds. **Princípios de Farmacologia Médica**, 5 Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- Nassar, C.F., Saadeh, F.M., Ayyasah, R.E. et al. Effects of aminophylline and terbutaline sulfate on the contractility of feline diaphragm. **Gen. Pharmac.**, v.22, p.1191-1197, 1991.
- Ferrari, F., Gabrielli, P.R.M., Mello, M.A.R. Restrição alimentar durante a gestação e suas implicações sobre binômio mãe-feto. Um modelo experimental usando ratas jovens e adultas. **Alim. Nutr., São Paulo**. v.4, p.45-56, 1992.
- Rall, T.W. The xanthines. In: Goodman A., Goodman LS et al. Eds. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 7 Ed. New York:Macmillan, 1989.
- Kowai, M., Koto, M.. Theophylline for the treatment of bronchial asthma: present status, **Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.** v.22, p.309-320, 2000.
- Agnon, A., Molimard, M. et al. Inflammatory mediators in asthma: new therapeutic approaches. **Therapie**, v.4, p.447-461, 1999.
- Ellis, E.F., Koysooko, R., Levy, G. Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma. **Pediatrics**, v.58, p.542-547, 1976.
- Hendeles, L., Weinberger, M., Szeffler, S., Ellis, E. Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. **J. Pediatr.**, v.120, p.177-183, 1992.
- Stempel, D.A., Szeffler, S.J. Tratamento da asma crônica. **Clin. Pediatr. Am. Norte.**, v.6, p.343-1360, 1992.
- Taurus-Santos, J.E., Rocha, L.K., Rocha JBT. Effects of under nutrition during suckling on the behavioural responses of weanling rats to SCH23390. **Med. Sci. Res.** v.25, p.709-711, 1977.
- Gomez, F. Desnutricion Infantil. **Biol. Med. Hosp. Mex.**, v.3, p.543-551, 1946.
- Cook, C.E., Twine, M.E., Myers, M., et al. Theophylline radioimmunoassay: synthesis of antigen and characterization of antiserum. **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.**, v.13, p.497-505, 1976.
- Gutmann, I., Bergmeyer, H.U. **Methods of enzymatic analysis**. 2 Ed., New York:Verlag Chemie – Academic Press, 1974.
- Rabbo, E., Walloe-Hansen, P. A routine method for determining creatinine avoiding deproteinization. **Scan. J. Clin. Lab. Invest.**, v.29, p.297-301, 1972.
- Tietz, N.W. **Fundamentals of Clinical Chemistry**. 3 Ed. Philadelphia; WB Saunders, 1987.
- Rodkey, F.L. Direct spectrophotometric determination of albumin in human serum. **Clin. Chem.**, v.11, p.478-487, 1965.
- Rojkin, M.L., Olguin de Mariani, M.C., et al. Proteínas totales del suero. **Bioq. Atlántic.**, v.6, p.1931-1935, 1974.
- Anderson, T.W. **Introduction to multivariate analysis**. 2 Ed., New York; John Wiley, 1984.
- Pelleetier, D.L. The potentiating effects of malnutrition on Child mortality: epidemiologic evidence and policy implications. **Nutr. Rev.**, v.52, p.409-415, 1994.
- Dickerson, J.M.T., Basu, T.K., Parke, D.V. Effect of protein-energy nutrition on the activity of hepatic microsomal drug-metabolising enzymes in growing rats. **J. Nutr.**, v.106, p.58-264, 1976.
- Homeida, M., Karrar, Z.A., Roberts, C.J.C. Drug metabolism in malnourished children: a study with antipyrine. **Arch. Dis. Child.**, v.54, p.299-302, 1979.
- Giacoia, G.P. Incentive to study drugs in children and other governmental initiatives: will patients with asthma benefit? **J. Allergy Clin. Immunol.** v.106, p.5118-5124, 2000.
- Campbell, T.C. Nutrition and drug-metabolizing enzymes. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.22, p.699-706, 1977.
- Carreira, S., Brun-Achiron, D., Brachet, P., Puigserver, A. Hepatic and Renal D-amino acid oxidase activities in the growing rats after ten days of protein undernutrition and refeeding. **Reprod. Nutr. Dev.** v.36, p.73-82, 1996.
- Aparicio, M., De Precigout, V., Lassen C et al. Malnutrition in chronic renal failure. **Press Medicale**, v.26, p.389-395, 1977.
- Zannoni, V.G., Sato, P.H. The effect of certain vitamin deficiencies on hepatic drug metabolism. **Federation Proc.** v.35, p.2464-2469, 1976.
- Winick, M. Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. **J. Nutrition**. v.89, p.300-306, 1966.
- Le Bricon, T., Guidet, B., Coudray-Lucas, C. Biochemical assessment of nutritional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure on admission to an intensive care unit. **Clin. Nutr.**, v.13, p.98-104, 1994.
- Buchanan, N. Drug-protein binding and protein-energy-malnutrition. **S. Afr. Med. J.**, v.52, p.733-737, 1977.
- Fairshter, R.D., Buss, W.W. Theophylline - how much is enough? **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.77, p.646-648, 1986.