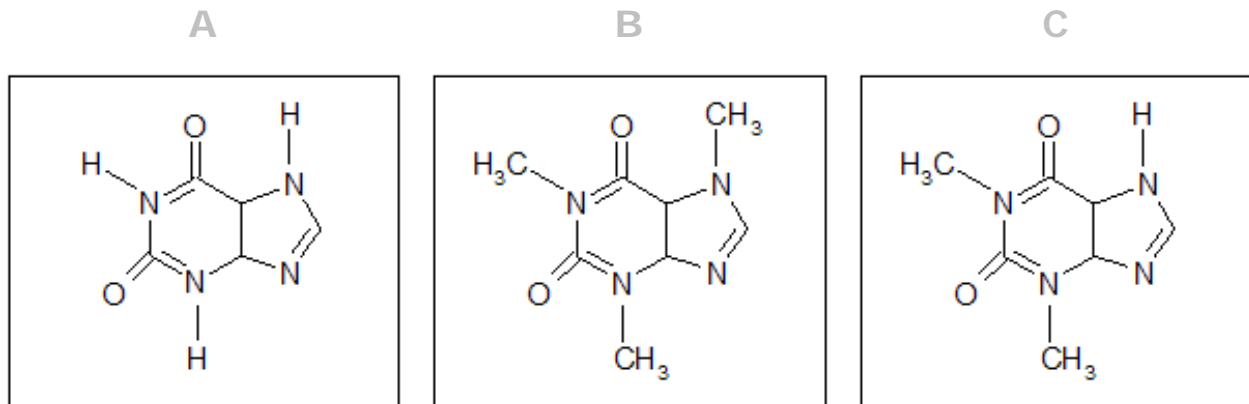


Asma Brônquica

Tratamento da Asma

Teofilina

A teofilina originalmente extraída de folhas foi sintetizada em 1900. A teofilina é uma metilxantina, com estrutura similar a cafeína e a teobromina (**Figura 1**). Em 1930 teve sua ação broncodilatadora demonstrada em vias aéreas de porcos e em pacientes asmáticos. Há mais de 50 anos a aminofilina (sal etilenediamina da teofilina) foi introduzida por via venosa como terapêutica para as exacerbações da asma (1). Durante longo tempo foi utilizada no tratamento agudo do broncoespasmo. Sua importância, entretanto, vem declinando ao longo da última década, apesar do reconhecimento recente de seus efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios (2).



A teofilina atua inibindo as enzimas fosfodiesterases (PDEs). Esta inibição, entretanto, nas doses terapêuticas utilizadas, é fraca e não seletiva. As PDEs apresentam papel importante na regulação da atividade celular. As PDEs degradam o monofosfato cíclico de 3'5'-adenosina (AMPC) nas células inflamatórias – eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, mastócitos e linfócitos T (CD4+, CD8+), assim como em células estruturais, como as epiteliais, e as células nervosas sensoriais.

O mecanismo molecular de broncodilatação da teofilina é a inibição das PDE III e PDE IV, que aumentam as concentrações intracelulares de AMPC e a inibição da PDE V que aumenta os níveis de monofosfato cíclico de 3'5'-guanosina (GMPc) na musculatura lisa brônquica e células inflamatórias.

Fosfodiesterases

Pelo menos 12 famílias geneticamente distintas de isoenzimas até agora são conhecidas. A inibição da fosfodiesterase III e IV relaxa a musculatura lisa dos brônquios e artérias pulmonares (3), enquanto que a ação imunomoduladora e antiinflamatória resulta da inibição da isoenzima IV (4). A inibição da fosfodiesterase IV impede a ativação de mediadores da inflamação, incluindo citocinas dos eosinófilos, mastócitos, linfócitos T, macrófagos e células epiteliais. Os inibidores de PDE III não têm utilização na prática clínica devido à associação com problemas cardiovasculares, principalmente por arritmias. Na **Tabela 1** apresentamos a distribuição das fosfodiesterases nas vias aéreas.

Tabela 1 - Distribuição das fosfodiesterases nas vias aéreas

| Tipo de Célula | Isoenzima PDE Predominante |
|----------------------------------|----------------------------|
| Células Inflamatórias | |
| Mastócito | 4 |
| Macrófago | 4,3 |
| Monócito | 4 |
| Eosinófilo | 4 |
| Neutrófilo | 4 |
| Plaqueta | 3,5 |
| Linfócito T | 4 |
| Célula Endotelial | 3,4 |
| Nervo Sensorial | 4 |
| Célula Epitelial das Vias Aéreas | 4 |
| Músculo Liso | |
| Músculo Liso das Vias Aéreas | 3,5 |
| Músculo Liso Vascular | 3,4,5 |

Pesquisas em curso são promissoras para utilização, a médio prazo, de inibidores mais potentes e seletivos da PDE tipo IV, que poderão prevenir ou reverter a hiper-responsividade brônquica e inflamação. Substâncias como rolipram, Ro 20-1724, piclamilast, tibenelast e denbufilina apresentam ação antiinflamatória potente em modelos animais de inflamação pulmonar (5-7), porém devido aos severos efeitos colaterais não tiveram aplicação na clínica.

Inibidores seletivos de PDE IV de segunda geração, que apresentam as mesmas ações terapêuticas sem os efeitos colaterais, começam a ter sua ação avaliada na asma em humanos (8). Dentre elas o roflumilast e o SB 207499 (9), com potente ação moduladora na atividade de basófilos, monócitos, linfócitos e neutrófilos *in vitro* (10); suprimem o edema pulmonar e inibem também a atividade de excitação (contração) NANC, enquanto que simultaneamente potencializam a atividade de inibição (relaxamento) NANC. Bloqueiam a eosinofilia determinada por estimulação antigênica, e por ação do LTD₄ em porquinhos-da-índia (11), onde se evidenciou ação broncodilatadora. Supressão de certas citocinas como IL-4 e TNF- α foi obtida em ratos (11). Apresentam também a capacidade de suprimir a mitogênese do músculo liso das vias aéreas, sugerindo que os inibidores seletivos da PDE IV possam interferir no remodelamento brônquico que ocorre na asma crônica severa (12).

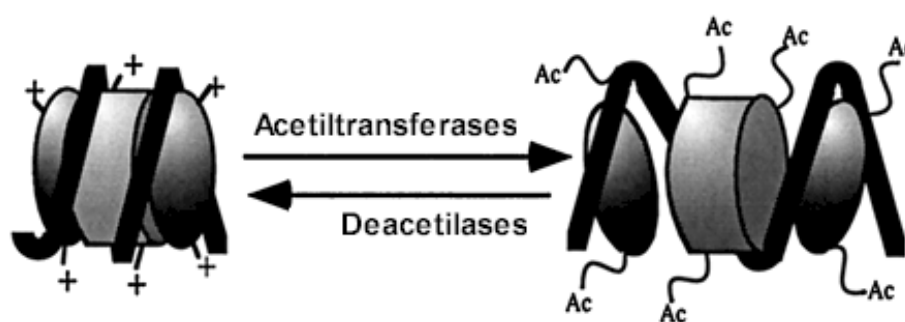
A maior limitação dos inibidores de PDE IV tem sido os seus efeitos colaterais, principalmente as náuseas e os vômitos. Isto ocorre provavelmente em decorrência da inibição da PDE IV no centro do vômito, que se encontra fora da barreira hemato-encefálica e cuja ação, não pode ser dissociada dos efeitos antiinflamatórios. Existem quatro isoenzimas da PDE IV humanas. A PDE IV B predomina nas células inflamatórias, enquanto que a PDE IV D parece estar mais relacionada as náuseas. O inibidor da PDE IV D mais seletivo é o cilomolast, enquanto que o roflumilast, não tendo esta seletividade, pode permitir que doses mais elevadas possam ser melhor toleradas. O roflumilast apresenta propriedades antiinflamatórias, antialérgicas, imunomodulatórias e broncodilatadoras. Mesmo o seu principal metabólito (*N*-óxido), em certos mamíferos de experimentação, parece também contribuir para as suas ações farmacológicas. A utilização do roflumilast na asma encontra-se na fase III de investigação (13,14).

Mecanismos de Ação da Teofilina

A teofilina reduz a responsividade brônquica à histamina, aeroalérgenos, água destilada, metacolina, dióxido de enxofre e adenosina (15-17). É um potente inibidor, em concentrações terapêuticas, dos receptores da adenosina A_1 , A_{2A} e A_{2B} sendo menos eficaz no receptor A_3 (18). Embora a adenosina tenha pouca ação no músculo liso peribrônquico de normais, ela determina sua constrição em pacientes com asma, indiretamente por liberação de histamina e leucotrienos, sugerindo também liberação de outros mediadores pelos mastócitos (19).

Outras ações da teofilina incluem a inibição de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas, a inibição da secreção do TNF- α por monócitos do sangue periférico; o aumento da secreção da IL-10 que apresenta ação antiinflamatória; a diminuição da fadiga muscular diafragmática e aumento de sua contratilidade (20); aumento do *clearance* mucociliar (21); atuação central estimulando a ventilação, o que ocorre durante a hipóxia (22) e diminuição da exsudação plasmática na microcirculação brônquica (23). Embora a teofilina possa aumentar a secreção de adrenalina pela medula das supra-renais (24), o aumento da concentração plasmática é muito pequeno para determinar efeito broncodilatador (25). Existem evidências de que a teofilina possa interferir com a mobilização do cálcio no músculo liso brônquico. A teofilina não atua na entrada dos íons cálcio (Ca^{2+}) via canais voltagem-dependentes, entretanto, parece inibir a liberação de cálcio intracelular, atuando no *turnover* da fosfatidilinositol. A teofilina abre os canais de potássio Ca^{2+} ativados de grande condutância (K_{Ca}) da membrana plasmática do músculo liso, através da fosforilação AMPc-dependente e conseqüente aumento dos níveis intracelulares de AMPc. Por outro lado, a hiperpolarização da membrana associada com o relaxamento induzido pela teofilina não é essencial neste processo de broncodilatação.

A teofilina atua sobre os fatores de transcrição. Após a liberação da I κ B fosforilada, o NF- κ B (dímero usualmente composto por dois membros da família de proteínas *Rel*, o *Rel A* e o *Rel B*) sofre translocação para o núcleo onde irá determinar a gene transcrição. A teofilina impede a degradação da proteína inibitória I- κ Ba, e desta forma a translocação nuclear do NF- κ B, com conseqüente redução da expressão de genes inflamatórios na asma (26). Estes efeitos são vistos somente a altas concentrações e podem ser mediados pela inibição da PDE.



Recentemente um novo mecanismo molecular de ação antiinflamatória da teofilina foi melhor compreendido e elucidado – a ativação das histonas des-acetilases (HDACs). A acetilação das histonas permite o “desenrolar” da estrutura local do DNA, remodelando a cromatina, liberando o acesso para a ação de fatores de transcrição. A acetilação é regulada por um balanço entre a atividade das acetiltransferases

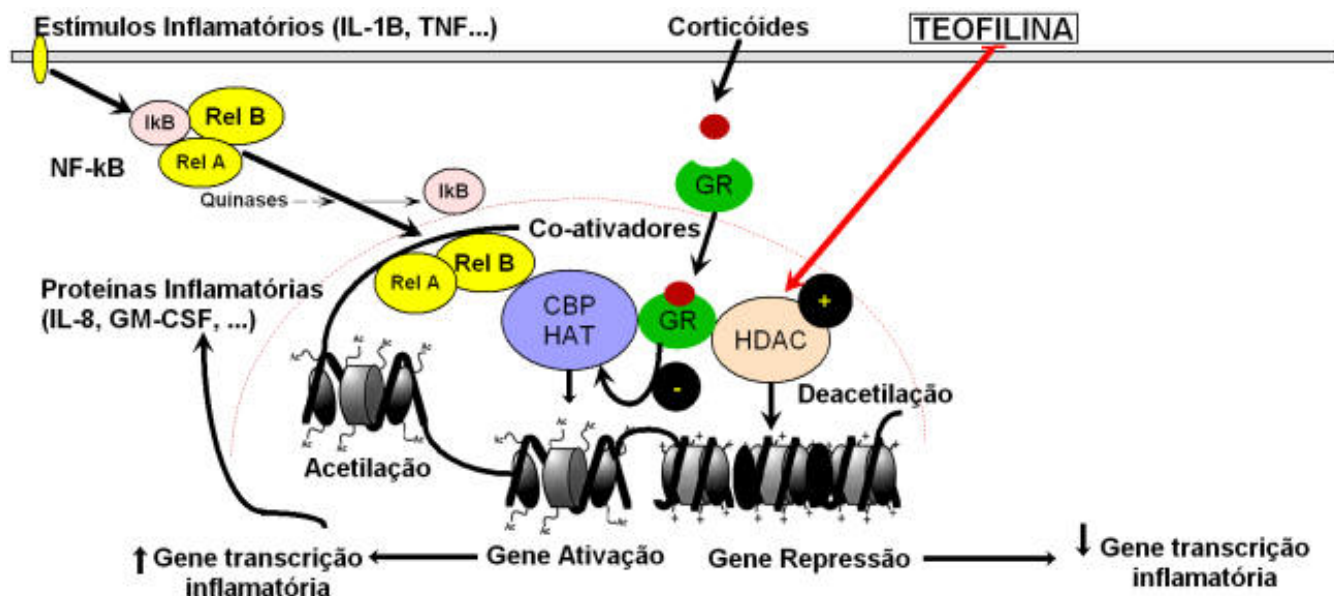
das histonas (HATs) e das histona des-acetilases

Figura 2).

Alterações na atividade HAT e HDAC podem atuar em doenças inflamatórias crônicas. Em estudos recentes, fragmentos de biópsias brônquicas de pacientes com asma evidenciam expressão de altos níveis de atividade HAT e baixa atividade HDAC, sugerindo que um desequilíbrio HAT-HDAC possa ser o substrato para a gene expressão pró-inflamatória. Pacientes com asma têm níveis basais reduzidos de HDAC. Embora os corticóides aumentem os níveis de HDAC em pacientes com asma, estes níveis permanecem bem abaixo daqueles induzidos pelos corticóides em indivíduos normais (27). Este fato sugere que substâncias que aumentem a atividade HDAC, como a teofilina, mesmo em baixas doses, propiciam atividade aditiva terapêutica sobre a ação dos esteróides, reduzindo a gene transcrição inflamatória (28).

A teofilina ativa diretamente as HDACs, as quais des-acetilam o núcleo das histonas que foram acetilados pela atividade de co-ativadores como a *cAMP response element binding protein* (CREB)- *binding protein* (CBP). Isto resulta em supressão de

genes inflamatórios e proteínas, que seriam ativados por fatores de transcrição pró-inflamatórios como o NF- κ B (*nuclear factor* κ B) e a AP-1 (*activator protein-1*), pois ocorre uma redução na acetilação da histona e restauração da estrutura densa da cromatina, o que inibe a ligação de fatores de transcrição (**Figura 3**).



A ação da teofilina aumentando a atividade da HDAC, ocorre em doses terapêuticas de 10^{-6} - 10^{-5} M, sendo praticamente nula às concentrações maiores (10^{-4} M). Esta propriedade terapêutica pode ser bloqueada pela tricostatina A, substância que inibe a HDAC. Um significativo aumento na atividade HDAC é encontrado em biópsias brônquicas após tratamento de pacientes com asma com baixas doses de teofilina (concentrações plasmáticas médias ~5 mg/L). A teofilina ativa preferencialmente as HDACs da classe I, incluindo a HDAC2, de grande importância na redução da gene transcrição inflamatória.

Os corticóides também ativam as HDACs, só que por um mecanismo diferente, resultando no recrutamento das HDACs para o complexo transcripcional ativado, via ativação de receptor de corticóide (GR), que atua como molécula ponte. É muito provável que corticóides e teofilina possam juntos reprimir a expressão gene inflamatória de forma sinérgica.

Estudos recentes sugerem que a teofilina atue aumentando a atividade da HDAC, que é recrutada pelos corticóides ao complexo de transcrição, a fim de inibir os genes inflamatórios, aumentando a eficácia dos corticóides (27). O mecanismo pelo qual baixas doses de teofilina ativam a HDAC ainda não é conhecido. Entretanto, sabe-se não ser mediado pela inibição de PDE ou por antagonismo do receptor de adenosina, porque inibidores PDE (não-seletivo, inibidores PDE III e PDE IV) e antagonistas de receptores de adenosina A_1 e A_2 não mimetizam esta ação da teofilina. As HDACs não são efetivas na inativação de genes inflamatórios a menos que recrutadas para o sítio ativo inflamatório, por receptores de corticóide ativados. A ação antiinflamatória da teofilina quando de seu uso isolado é considerada fraca. Quando associada ao corticóide, a teofilina mesmo em doses baixas, potencializa os efeitos dos corticóides *in vitro*, em cerca de 100 a 1.000 vezes (28). Várias publicações confirmam estes dados, quando foram avaliadas associações de baixas dose de teofilina com baixas e altas doses de esteróides (29-31).

A utilização da teofilina na fase aguda da asma foi substituída pelos modernos broncodilatadores β_2 -agonistas utilizados em altas doses, que são seguros, causam menos efeitos colaterais e são mais eficazes. Os pacientes respondem melhor ao tratamento único com β_2 -agonistas do que com a aminofilina isoladamente. A associação de aminofilina endovenosa gota a gota com β_2 -agonistas inalados não traz vantagens adicionais.

A utilização da teofilina na asma, ao contrário de sua utilização na DPOC, ficou relegada a segundo plano — ver *guidelines*

internacionais – *Global Initiative for Asthma Guidelines 2002* (32) e *Global Initiative in Chronic Obstructive Lung Disease 2001* (33) —, podendo ser utilizada, entretanto, como tratamento de terceira linha na manutenção da asma crônica em pacientes de difícil controle.

Baseados nos conhecimentos modernos dos mecanismos moleculares da ação antiinflamatória da teofilina, vários estudos preconizam a sua associação com corticóides por inalação, mesmo em doses subterapêuticas (5-10 mg/l) (34). Acreditam que esta associação implique em sinergismo, potencializando os efeitos antiinflamatórios dos corticóides, com menos efeitos colaterais (2,35). Em certos pacientes, ao invés de se aumentar a dose de corticóide por inalação, a associação com a teofilina, pode resultar em maior efeito supressivo da expressão de genes inflamatórios.

Os efeitos colaterais mais comuns são a cefaléia, náuseas, vômitos (por inibição da PDE IV no centro do vômito) (36), dor abdominal, diarréia e tremores. A estimulação do SNC, arritmias cardíacas (concentração plasmática >20 mg/l), hipersecreção gástrica (inibição da PDE IV nas glândulas parietais), refluxo gastresofágico e aumento da diurese ocorrem devido ao antagonismo ao receptor da adenosina (37). Convulsões ocorrem quando de altas concentrações plasmáticas (>30 mg/l) em pacientes com asma grave e quando a via de administração é venosa.

A teofilina é rápida e completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. É metabolizada no fígado pela sistema enzimático microsomal citocromo P-450/P-448, principalmente pela enzima CYP1A2 (*cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 2*), com participação da CYP2E1 (*cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1*) quando de altas concentrações plasmáticas (38). Drogas que inibem a CYP1A2, como macrolídeos, cimetidina, quinolonas, podem elevar os níveis plasmáticos da droga e determinar toxicidade.

O *clearance* da teofilina está aumentado em 60-100% em fumantes quando comparado a não-fumantes, resultando em um declínio de quase duas vezes na meia-vida da droga, quando comparado a de não-fumantes. A exposição crônica ambiental à fumaça do cigarro aumenta o *clearance* da teofilina (40), porém este efeito não é encontrado imediatamente após a aguda exposição ambiental (41). Crianças com asma, cronicamente expostas à fumaça de cigarro, têm um aumento de 51% no *clearance* da teofilina e redução de 24% nos níveis séricos quando se compara aos de crianças em espaços sem exposição à fumaça do cigarro (42). Na **Tabela 2** são descritos outros fatores que interferem no *clearance* da teofilina.

Tabela 2 – Fatores que interferem no *clearance* da teofilina

| |
|---|
| Aumentam o <i>Clearance</i> |
| Indução enzimática (rifampicina, etanol) |
| Tabagismo |
| Dietas ricas em proteínas e pobres em carboidratos |
| Crianças |
| Diminuem o <i>Clearance</i> |
| Inibição enzimática (cimetidina, quinolonas, macrolídeos, alopurinol, zileuton) |
| Insuficiência cardíaca congestiva |
| Hepatopatia |
| Pneumonia |
| Vacinação e infecção viral |
| Dieta rica em carboidrato |
| |

[Informações Médicas](#)[Home](#)[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)[Anterior << Broncodilatadores Beta-agonistas](#)[Próximo >> Imunoterapia Específica](#)**Bibliografia:**

- 01.Segal MS, Levinson L, Bresnik E. Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchospasm. VI. Aminophylline. *J Clin Invest* 1949; 28:1190.
- 02.Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996; 334:1380.
- 03.Rabe KF, Tenor H, Dent G, Nakashima M, Schudt C, Magnussen H. Theophylline relaxes human airways and pulmonary arteries *in vitro* through phosphodiesterase inhibition. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(suppl):A184, abstract.
- 04.Lagente V, Pruniaux MP, Junien JL, Moodley I. Modulation of cytokine-induced eosinophil infiltration by phosphodiesterase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1720.
- 05.Torphy TJ, Udem BJ. Phosphodiesterase inhibitors:new opportunities for the treatment of asthma. *Thorax* 1991; 46:512.
- 06.Torphy TJ. Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. *Am Respir Crit Care Med* 1998; 157:351.
- 07.Giembycz MA, Dent G. Prospects for selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors in the treatment of bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:337.
- 08.Compton CH, Cedar E, Nieman RB, Amit O, Langley SJ, Sapene M. Ariflo TM improves pulmonary function in patients with asthma: Results of a study in patients taking inhaled corticosteroids. *Am J Crit Care Med* 1999; 159:A522.
- 09.Torphy TJ, Barnette DC, Underwood DC, Griswold DE, Christensen SB. Ariflo TM (SB 207499), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for treatment of asthma and copd: from concept to clinic. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 1999; 12:131.
- 10.Barnette MS, Christensen SB, Essayan DM, Grous M, Prabhakar U, Rush JA, Kagey-Sobotks A, Torphy TJ. SB 207499 (Ariflo TM), a potent and selective second-generation phosphodiesterase 4 inhibitor: *in vitro* antiinflammatory actions. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284:420.
- 11.Underwood DC, Bochnowicz S, Osborn RR, Kotzer CJ, Luttmann MA, Hay DWP, Gorycki PD, Christensen SB, Torphy TJ. Anti-asthmatic activity of the second generation phosphodiesterase 4 inhibitor, SB 207499 (Ariflo TM), in the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 988.
- 12.Panettieri RA, Eszterhas A, Cieslinski LB, Torphy TJ. Ariflo ® (SB 207 499) modulates human airway smooth muscle cell proliferation induced by mit o gens. *AM J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A697.
- 13.Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 onhibitor roflumilast in vitro. *JPET* 2001; 297:267.
- 14.Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin B, Hatzelmann A, Beume R. In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor. *JPET* 2001; 297:280.
- 15.Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Theophylline has a dose-related effect on the airway response to inhaled histamine and methacholine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1163.
- 16.Koenig JQ, Dumler K, Rebolledo V, Williams PV, Pierson WE. Theophylline mitigates the bronchoconstrictor effects of sulfur dioxide in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 86:789.
- 17.Holgate ST, Mann JS, Cushley MJ, Adenosine as a bronchoconstrictor mediator in asthma and its antagonism by methylxanthines. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:302.
- 18.Pauwels RA, Joos GF. Characterization of the adenosine receptors in airways. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1995; 329:151.
- 19.Björk T, Gustafsson LE, Dahlén S. Isolated bronchi from asthmatics are hiperresponsive to adenosine, which apparently acts indirectly by liberation of

leukotrienes and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1087.

20.Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R.. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 311:349.

21.Cotromanes E, Gerrity TR, Garrard CS, et al. Aerosol penetration and mucociliary transport in healthy human lung: effect of low serum theophylline levels. *Chest* 1985; 88:194.

22.Easton PA, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia after pretreatment with aminophylline. *J Appl Physiol* 1988; 64:1445.

23.Erjefalt I, Persson CG. Anti-asthma drugs attenuate inflammatory leakage of plasma into airway lumen. *Acta Physiol Scand* 1986; 128:653.

24.Ishizaki T, Minegishi A, Morishita A et al. Plasma catecholamine concentrations during a 72 hour aminophylline infusion in children with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 92:146.

25.Barnes PJ. Endogenous catecholamines and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:791.

26.Tomita K, Chikumi H, Tokuyasu H et al. Functional assay of NF- κ B translocation into nuclei by laser scanning cytometry: inhibitory effect by dexamethasone or theophylline. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999; 359:249.

27.Ito K, Lim S, Adcock IM, Caramori G, Keller A, Barnes PJ. Effect of low dose theophylline on histone deacetylase activity in patients with mild asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161:A614.

28. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, Barnes PJ. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:8921.

29.Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337:1412.

30.Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, Leichtl S, Rathgeb F, Keller A, Steinijans VW. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:2754.

31.Lim S, Tomita K, Carramori G, Jatakanon A, Oliver B, Keller A, Adcock I, Chung KF, Barnes PJ. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:273.

32.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report; 2002. NIH Publication 02-3659.

33.Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. 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.

34.Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994; 7:579.

35.Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1907.

36.Nicholson CD, Challiss RAJ, Shahid M. Differential modulation of tissue function and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase is enzymes. *Trends Pharmacol Sic* 1991; 12:19.

37.Barnes JB, Rodger IW, Thomson NC. *Asthma - Basic Mechanisms and Clinical Management* . London, Academic Press, 3rd ed., 1998 .

38.Zhang ZY, Kaminsky LS. Characterization of human cytochromes P450 involved in theophylline 8-hydroxylation. *Biochemical Pharmacol* 1995; 50:205.

39.Barnes PJ.Theophylline. New perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:813.

40.Kirisu Matsunga S, Plezia P, Karol M et al. Effects of passive smoking on theophylline clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:399.

41.Casto D, Schnapf B, Clotz M. Lack of effect of short-term passive smoking on the metabolic disposition of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:399.

42.Mayo P. Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. *Ther Drug Monit* 2001; 23:503.

[Informações Médicas](#)
[Home](#)

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)
[Anterior << Broncodilatadores Beta-agonistas](#)

[Próximo >> Imunoterapia Específica](#)