

Teofilina para o Alívio da Dispneia Relacionada ao Ticagrelor

Theophylline for Attenuating Ticagrelor-Related Dyspnea

Marcelo Sanmartin-Fernandez¹ e Jose Luis Zamorano¹

Hospital Universitario Ramon y Cajal - Serviço de Cardiologia,¹ Madrid - Espanha

Introdução

A dispneia é uma das reações mais comuns ao ticagrelor, levando à sua descontinuação prematura em 15 a 20% dos pacientes.¹ O mecanismo não é claro, mas acredita-se que esteja relacionado ao aumento da concentração de adenosina no tecido ou à inibição reversiva e direta dos receptores P2Y₁₂ nos neurônios sensoriais.²

A teofilina tem sido usada como broncodilatador desde 1922, e seus efeitos aparentam ser parcialmente mediados por meio do bloqueio não-seletivo dos receptores de adenosina.³

A hipótese dos autores é a de que a teofilina poderia atenuar a dispneia causada pela administração do ticagrelor, e reportaram sua experiência clínica inicial com 10 pacientes.

Métodos

Os critérios de inclusão foram: 1) presença de dispneia moderada ou grave após pelo menos uma dose de ticagrelor, não explicada por causas cardíacas ou pulmonares; 2) Acompanhamento em uma unidade de terapia intensiva do coração; 3) Concordância formal do paciente pelo uso passivo da teofilina.

Uma única dose de 200 mg de teofilina foi administrada por infusão salina, diluída em 100ml-0,9%, após 20 minutos. Todos os pacientes fizeram um exame clínico completo, eletrocardiograma e ecocardiograma antes da administração do medicamento, além do monitoramento contínuo da saturação do O₂, eletrocardiograma e medição de pressão arterial não-invasiva. O eletrocardiograma e o ecocardiograma foram realizados à beira do leito, com a única intenção de excluir causas alternativas da dispneia, como isquemia contínua, insuficiência cardíaca ou broncoespasmo.

A avaliação dos sintomas e o exame físico foram realizados antes e imediatamente após a infusão. Cada paciente forneceu autorização específica e verbal para o uso passivo da teofilina nesta situação. Todos os pacientes deram consentimento para publicação de dados anônimos.

Palavras-chave

Ticagrelor; Teofilina; Síndrome Coronariana Aguda.

Correspondência: Marcelo Sanmartin Fernandez •

Servicio de Cardiologia - Hospital Universitario Ramon y Cajal - Carretera de Colmenar Viejo 9100, 28034. Madrid - Espanha

E-mail: msanfer@me.com

Artigo recebido em 05/10/2020, revisado em 17/01/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201076>

Resultados

De janeiro de 2017 a dezembro de 2019, 1.437 pacientes foram internados no hospital com síndromes coronarianas agudas, dos quais 29 (3,1%) apresentaram dispneia moderada a grave durante a hospitalização, presumidamente relacionada à administração do ticagrelor. Um total de 10 pacientes foram tratados empiricamente com 200 mg de teofilina intravenosa, já que seus sintomas foram considerados suficientemente consideráveis para requerer manobras terapêuticas (Tabela 1). A idade mediana foi 75 anos (intervalo interquartil 61-80 anos), seis pacientes tiveram infartos do miocárdio prévios, cinco tinham diabetes mellitus tipo 2, quatro eram fumantes e nenhum tinha doença pulmonar obstrutiva crônica prévia. Em seis pacientes, os sintomas começaram após a administração oral de uma dose de 180 mg em bolus, incluindo dois pacientes que já tinham recebido o clopidogrel.

Após a administração da teofilina, todos os pacientes reportaram a melhora na falta de ar, embora dois pacientes tenham reportado somente um alívio parcial. Em um dos pacientes com resposta parcial, uma segunda dose de 200 mg em bolus foi administrada uma hora depois, com a completa resolução dos sintomas. Todos os pacientes foram tratados com um diferente inibidor P2Y₁₂ após o evento. Um paciente (paciente #3) recebeu tratamento de teofilina de 200-mg bid, oralmente, junto com o ticagrelor, antes de os autores decidirem mudar para o clopidogrel previamente à alta. Nenhum paciente apresentou trombose de stent ou outros eventos trombóticos durante a hospitalização. Um paciente de 82 anos, com infarto do miocárdio sem elevação do ST, tratado de forma conservadora e com alta após o clopidogrel, foi readmitido depois de 20 dias com outro infarto do miocárdio e choque cardiogênico, e morreu apesar da revascularização ter sido bem-sucedida.

Discussão

Pela primeira vez, os efeitos favoráveis da teofilina são reportados na resolução da dispneia relacionada ao uso de ticagrelor em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Embora esta experiência clínica inicial tenha sido muito positiva, esses achados devem ser considerados como exploratórios devido à falta de um grupo controle.

Embora os mecanismos por trás do alívio da dispneia possam ser multifatoriais, esses achados preliminares fortalecem a hipótese da adenosina para a dispneia causada pela inibição reversiva dos receptores P2Y₁₂ (Figura 1). Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, Wittfeldt et al.⁵ demonstraram que uma dose de 5 mg/kg de teofilina amenizou os efeitos de uma infusão incremental de adenosina em 40 voluntários tratados com 180 mg de ticagrelor na velocidade

Tabela 1 – Características dos pacientes. Todos os pacientes receberam ticagrelor como agente antiplaquetário inicial, com uma dose oral de 180 mg em bolus, exceto os pacientes #8 e #9, que receberam clopidogrel antes e depois mudaram para o ticagrelor 90 mg bid.

| Paciente | Idade (anos) | Peso (kg) | Sexo | Síndrome coronariana aguda | Saturação O ₂ de base (%) | Inibidor P2Y ₁₂ inicial | Início da dispnéia (horas depois da dose de 180 mg em bolus) | Amenização da dispnéia | Liberação do inibidor P2Y ₁₂ |
|----------|--------------|-----------|-----------|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|------------------------|---|
| 1 | 56 | 75 | Masculino | STEMI | 98 | Ticagrelor | 48 | Completa | Prasugrel |
| 2 | 80 | 54 | Masculino | STEMI | 99 | Ticagrelor | 36 | Parcial | Clopidogrel |
| 3 | 76 | 80 | Feminino | STEMI | 93 | Ticagrelor | 2 | Completa | Clopidogrel |
| 4 | 57 | 83 | Masculino | STEMI | 99 | Ticagrelor | 40 | Completa | Prasugrel |
| 5 | 78 | 68 | Masculino | NSTEMI | 97 | Ticagrelor | 2 | Completa | Clopidogrel |
| 6 | 48 | 85 | Masculino | STEMI | 95 | Ticagrelor | 12 | Parcial | Clopidogrel |
| 7 | 71 | 100 | Masculino | NSTEMI | 97 | Ticagrelor | 2 | Completa | Prasugrel |
| 8 | 82 | 75 | Masculino | STEMI | 95 | Clopidogrel | 2 | Completa | Clopidogrel |
| 9 | 73 | 68 | Feminino | NSTEMI | 98 | Clopidogrel | 3 | Completa | Clopidogrel |
| 10 | 83 | 72 | Masculino | NSTEMI | 97 | Ticagrelor | 1 | Completa | Clopidogrel |

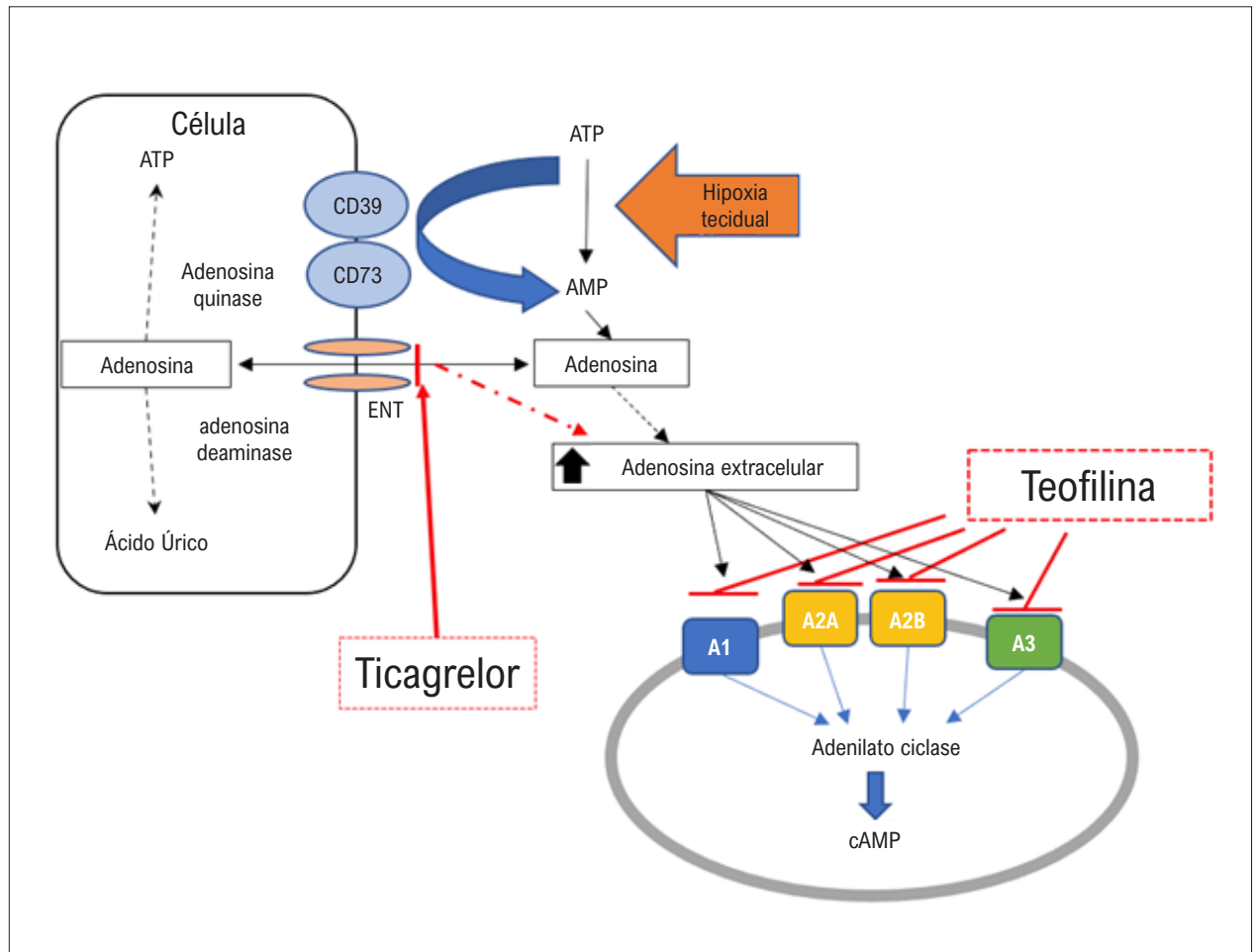


Figura 1 – Lesão do tecido e hipóxia estimulam a formação de adenosina no espaço extracelular pela degradação da adenosina trifosfato (ATP) e da adenosina difosfato (ADP) por meio da ação de nucleotidasas como CD39 e CD73. A rápida degradação da adenosina intracelular ocorre pela adenosina quinase e pela adenosina deaminase, depois de serem transportadas com os transportadores de nucleosídeos independentes de sódio (ENT). Como o ticagrelor inibe a membrana dos ENT, a adenosina se acumula no espaço extracelular, levando a efeitos mediados pela adenosina, como a estimulação dos neuroreceptores no pulmão, provavelmente ao se ligarem aos receptores da adenosina (A1, A2A, A2B, e A3), e, mais tarde, a interação com o adenilato ciclase e a formação do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). O bloqueio da teofilina em receptores da adenosina provavelmente explica a inibição dos efeitos mediados pela adenosina.⁴

do fluxo coronário e sintomas de dispneia, medidos pela escala de Borg. Os resultados apresentados estendem esses achados à população de pacientes com síndromes coronarianas agudas, e usando uma dose menor de teofilina.

A teofilina é derivada da xantina, muito usada no tratamento da asma por muitas décadas, embora seus mecanismos moleculares precisos de ação sejam incertos.^{3,6} Entre os mecanismos terapêuticos propostos, foi demonstrado que a teofilina promove a inibição não-seletiva da fosfodiesterase, o antagonismo dos receptores da adenosina e seus efeitos anti-inflamatórios, como a liberação da interleucina-10, a prevenção da translocação do fator de transcrição do fator nuclear kappa B (FN-kB), e a ativação das histonas desacetilases, que melhoram o efeito anti-inflamatório dos corticosteroides. Os autores acreditam que a amenização da dispneia induzida pelo ticagrelor se deva ao bloqueio não-seletivo dos receptores de adenosina, prevenindo a formação intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (Figura 1) no tecido intersticial do pulmão, considerando que não há broncoespasmo ou atividade inflamatória local neste cenário clínico.

Não houve efeitos adversos da administração da teofilina, mas as doses selecionadas foram menores do que aquelas recomendadas para asma aguda (5 mg/kg). Não há relatos de resposta pró-trombótica à teofilina. Na verdade, alguns estudos sugerem maior inibição de plaquetas com esta droga.⁷

Embora esses achados requeiram confirmação por meio de ensaios clínicos, uma combinação fixa de teofilina e

ticagrelor poderia representar um importante passo para evitar frequentes descontinuações do tratamento com ticagrelor.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Sanmartin-Fernandez M; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sanmartin-Fernandez M, Zamorano JL.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Arora S, Shemisa K, Vaduganathan M, Qamar A, Gupta A, Garg SK, et al. Premature ticagrelor discontinuation in secondary prevention of atherosclerotic CVD: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2454-64. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.470.
2. Unverdorben M, Parodi G, Pistolesi M, Storey RF. Dyspnea related to reversibly-binding P2Y12 inhibitors: a review of the pathophysiology, clinical presentation and diagnostics. *Int J Cardiol*. 2016;202:167-73. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.162.
3. Biaggioni I, Paul S, Puckett A, Arzubia C. Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;258(2):588-93.
4. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2503-9. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.031.
5. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, van Giezen JJ, Jonasson J, Nylander S, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(7):723-7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.032.
6. Barnes PJ. Theophylline. *Pharmaceuticals*. 2010;3(3):725-47. doi: 10.3390/ph3030725.
7. Hardwick RA, Hellums JD, Peterson DM, Moake JL, Olson JD. The effect of PGI2 and theophylline on the response of platelets subjected to shear stress. *Blood*. 1981;58(4):678-81.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License