

Estudo clínico, duplo cego comparando a ação anti-inflamatória e anti-alérgica de cromoglicato dissódico 4% com cromoglicato dissódico 4% associado a antazolina em ceratoconjuntivite primaveril

SUNG BOK CHA¹ & MIGUEL DEL REY FILHO²

INTRODUÇÃO

Ceratoconjuntivite primaveril é uma patologia atópica de caráter inflamatória, recorrente e geralmente bilateral da conjuntiva, cuja a etiologia ainda é desconhecida¹.

Atualmente, a sua terapêutica baseia-se no uso de antihistamínicos sistêmicos e tópicos, descongestionantes e corticóide, reservando a imunoterapia aos casos de refratariedade as medidas iniciais.

Cromoglicato dissódico mostrou ser efetivo na profilaxia de distúrbios sistêmicos como asma, rinite alérgica, alergia alimentar e mastocitoses sistêmicas². Este medicamento impede a liberação de substâncias vasoativas dos macrófagos, especialmente a histamina, através da inibição da adenosina monofosfato fosfodiesterase e do bloqueio dos canais de cálcio.

Antihistamínicos como Feniramina e Antazolina atuam por bloqueio dos receptores de histamina no leito capilar³, principalmente dos receptores H₁. Há muitos anos a Antazolina a 0,5%, isolada ou associada com vasoconstritores, é usada no tratamento das conjuntivites alérgicas, sendo que a associação das duas drogas produz um melhor resultado. Com advento de corticóide e do Cromoglicato dissódico, reduziu-se o seu uso na clínica, uma vez que é conhecida a incapacidade dos antihistamínicos em tratar crise inflamatória⁴.

Apesar do Cromoglicato dissódico e Antazolina diferir no mecanismo de ação, não se sabe se a associação das duas drogas teria sinergismo.

Este estudo objetivou analisar a eficácia das drogas Cromoglicato dissódico 4% e Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina, na terapêutica de Ceratoconjuntivite primaveril.

MATERIAL E MÉTODO

Realizou-se um estudo clínico, prospectivo, randomizado e duplo cego em 25 pacientes com diagnóstico de Ceratoconjuntivite primaveril, do período de junho de 1986 a março de 1987 no setor de Patologia Externa da Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina, no sentido de avaliar a eficácia dos medicamentos Cromoglicato dissódico 4% e Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina.

Protocolo de estudo

Todo paciente portador de Ceratoconjuntivite primaveril incluído neste estudo, foi examinado e avaliado inicialmente (semana zero do trabalho) para analisar se o paciente preenchia os critérios de inclusão ou exclusão. Uma vez aprovado, recebia um frasco de medicação "mascarada" (Cromoglicato dissódico 4% ou Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina) de forma aleatória onde nem o pa-

ciente e nem o pesquisador sabiam qual a concentração que estava sendo usada.

Os pacientes eram orientados a instilar a medicação "mascarada" de 4 em 4 horas e como complemento do tratamento, os mesmos eram orientados a fazer compressas frias e/ou limpeza da secreção caso houvesse necessidade.

O retorno ao serviço era semanal, com o mesmo pesquisador, onde eram questionados quanto a sintomatologia (se houve melhora ou não) e submetidos a um exame objetivo (a.v., análise biomicroscópica das conjuntivas tarsal, bulbar e córnea e medida da pressão intraocular). Ao final da consulta, os pacientes recebiam um novo frasco de medicação, devendo os mesmos retornar na semana seguinte.

Cada paciente foi acompanhado durante 4 semanas.

Parâmetros usados

Os pacientes em estudo, foram examinados nos dias 01, 08, 15, 22 e 29. O exame oftalmológico consistiu em:

I — Medida da acuidade visual.

II — Exame biomicroscópico — Incluindo exame da conjuntiva bulbar, conjuntiva tarsal, córnea e reação da câmara anterior.

III — Medida da pressão intra-ocular.

IV — Análise da sintomatologia — Foram avaliados os seguintes sintomas: Prurido, Lacrimejamento, Fotofobia, Ardor, Queimação, Sensação de corpo estranho e Secreção ocular.

A cada consulta, esses sintomas referidos pelo paciente, foram anotados e dependendo da gravidade, de 0 a 4 cruzes (sendo 0 a ausência e 4 a intensidade máxima do sintoma em questão).

Crítérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo:

I — Pacientes de ambos sexos e qualquer idade que permitiram a elaboração de um bom exame clínico.

II — Pacientes portadores de Ceratoconjuntivite primaveril de intensidade moderada a severa.

III — Pacientes que aceitaram participar no estudo e assinaram o termo de conhecimento de risco proposto pela DIMED. Se o paciente era menor de idade, o termo de conhecimento de risco foi assinado pelos pais.

IV — Pacientes que não receberam nenhum tipo de medicação específica para o tratamento da patologia nas últimas 4 semanas.

Crítérios de exclusão

I — Pacientes que apresentaram conjuntivite infecciosa.

II — Pacientes que necessitaram de outros tipos de colírios para o seu tratamento.

III — Pacientes grávidas ou em período de aleitamento.

IV — Pacientes que estavam impossibilitados de confirmarem retornos com a regularidade exigida.

1 Estagiária do setor de patologia externa da disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina

2 Plantonista do pronto socorro de Oftalmologia do Hospital São Paulo

Método estatístico

Dada a natureza das variáveis estudadas, utilizou-se os seguintes testes não paramétricos:

— Análise de Variância por postos de Friedman (Bieger, 1975)⁵, para comparar a evolução clínica dos pacientes nos períodos 0^o, 1^o, 2^o, 3^o e 4^o semanas, para cada um dos grupos estudados (Cromoglicato dissódico 4% e Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina).

— Teste de Comparações Multiplas (Hollander, 1975)⁶, para determinar as diferenças entre os tempos estudados, quando a análise foi significativa.

RESULTADOS

Neste estudo foram triados inicialmente 25 (vinte e cinco) pacientes em quadro clínico de Ceratoconjuntivite primaveril sendo que 11 (onze) pacientes receberam a medicação Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina (composta por: Cromoglicato dissódico 4%, Metanossulfonato de Antazolina 0.5%, EDTA 0.02%, Cloreto de Benzalcônio 0.01% e Timerosal 0.005%) e 14 (quatorze) pacientes receberam a medicação Cromoglicato dissódico 4% (composta por: Cromoglicato dissódico 4%, EDTA 0.02%, Cloreto de Benzalcônio 0.01% e Timerosal 0.005%). Do total de pacientes, 02 (dois) do grupo da droga Cromoglicato dissódico a 4% foram excluídos da análise dos resultados, pois tiveram piora importante do quadro clínico logo no início do tratamento, restando 12 (doze) pacientes neste grupo.

A tabela I mostra a distribuição dos pacientes (onze no grupo Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina e doze no grupo Cromoglicato dissódico, 4%), conforme o sexo, idade, raça e tempo médio de duração dos sistemas, até o dia da primeira consulta. No primeiro grupo (Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina) a relação sexo masculino/feminino foi 07/04. Quanto à idade, variou de 04 a 18 anos com mediana de 9,5 anos. A distribuição racial foi: 04 da raça branca, 06 da parda e 01 da negra. A duração média dos sintomas até o primeiro dia da consulta foi de 42 meses. No segundo grupo (Cromoglicato dissódico 4%) a relação sexo masculino/feminino foi 08/04. Quanto à idade, variou de 05 a 18 anos com a mediana de 9.1 anos. A distribuição racial foi: 07 da raça branca, 04 da parda e 01 da raça negra. A duração média dos sintomas até o dia da primeira consulta foi de 34.5 meses.

Tabela I
Composição dos grupos; sendo Grupo A, correspondente a droga Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina e Grupo 4%, correspondente a droga Cromoglicato dissódico 4%.

	GRUPO A	GRUPO 4%
SEXO		
MASCULINO	7	8
FEMININO	4	4
IDADE (média em anos)	9.5	9.1
RAÇA		
BRANCA	4	7
PARDA	6	4
NEGRA	1	1
DURAÇÃO DA CONJUNTIVITE PRIMAVERIL (média em meses)	42	34.5

— A tabela II mostra os seguintes dados: média aritmética (M) da gravidade de cada sintoma em estudo, para cada grupo semanal; média (\bar{X}) de soma de postos (análise de variância por postos de Friedman) para cada sintoma em estudo, para cada grupo semanal. Por fim, através dos valores calculados (χ^2 calculado) temos a descrição se houve

ou não diferença estatisticamente detectável entre os grupos.

Através do valor da média (\bar{X}) de soma de postos para cada semana, de cada um dos sintomas, foram construídos os gráficos I, II, III, IV, V, VI e VII que correspondem respectivamente aos sintomas: Prurido, Lacrimejamento, Fotofobia, Ardor, Queimação, Secreção e Sensação de corpo estranho.

DISCUSSÃO

A Ceratoconjuntivite primaveril caracteriza-se por ser uma inflamação ocular externa, geralmente bilateral e recorrente, envolvendo a conjuntiva e córnea. Ocorre predominantemente em crianças, adultos jovens e do sexo masculino, com exacerbação do quadro clínico nos períodos de primavera e verão⁷. Geralmente é acompanhada por um componente alérgico sistêmico como eczema, asma e bronquite, sugerindo um mecanismo relacionado com a imunoglobulina E, apesar de não ter uma etiologia bem definida.

A patologia afeta mais comumente a conjuntiva tarsal superior com hipertrofia papilar que clinicamente se traduz por prurido, lacrimejamento, fotofobia, sensação de corpo estranho, ardor, secreção e queimação.

A terapêutica normalmente usada para a Ceratoconjuntivite primaveril muitas vezes é insatisfatória uma vez que os anti-histamínicos orais causam sonolência e os tópicos não trazem bons resultados. Os corticóides são efetivos, porém estão associados com efeitos colaterais severos como glaucoma, catarata e infecção. Cromoglicato dissódico difere dessas drogas tanto pelo seu mecanismo (inibição da degranulação dos mastócitos e subsequentemente na liberação de histamina) como também por não ocasionar tais complicações. A droga tem-se mostrado eficiente como medicação profilática no tratamento das conjuntivites alérgicas, primaveril e papilar gigante, na forma de colírio (tópico) seja a 2% ou 4% e também isoladamente ou associada com outras medicações normalmente usadas para o controle dessas doenças⁷.

Neste trabalho, onde comparou-se as ações das drogas Cromoglicato dissódico 4% e Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina, através de um método prospectivo, randomizado e duplo cego e cujo parâmetros utilizados foram a evolução clínica dos principais sintomas e a biomicroscopia. Pode-se ver pela tabela II que os pacientes do grupo do Cromoglicato dissódico 4% evoluíram, de maneira geral, melhor, estatisticamente comprovado, que o grupo do Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina. Nesta mesma tabela, verifica-se uma tendência de melhora terapêutica a partir da segunda semana de tratamento, praticamente para a maioria dos sintomas, tanto no grupo do Cromoglicato dissódico 4% como no grupo do Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina. Também observa-se que a efetividade no grupo do Cromoglicato dissódico 4%, em alguns sintomas, manifestou-se já na primeira semana de tratamento (prurido, lacrimejamento e secreção) o que não se observa no grupo do Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina. Vakil e colaboradores, obtiveram num trabalho comparativo de Cromoglicato dissódico 2% e 4%, uma resposta terapêutica a partir da segunda semana de tratamento⁸, reforçando assim os resultados desse trabalho. Quanto aos sintomas queimação, secreção e sensação de corpo estranho no grupo do Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina, a detecção estatística de melhora não foi obtida provavelmente pela pequena população da amostra.

Os gráficos de I a VII mostram o comportamento evolutivo dos sintomas analisados (prurido, lacrimejamento, fotofobia, ardor, queimação, secreção e sensação de corpo estranho, respectivamente) por todo período de estudo, ilustrando os dados referidos na tabela II.

TABELA II

Distribuição dos resultados obtidos pela análise de variância por postos de Friedman (χ^2), Média (\bar{M}) aritmética, Média (\bar{X}) de soma de postos, para cada sintoma referido e pelo período em estudo, sendo grupo A (Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina) e 4% (Cromoglicato dissódico 4%).

SINTOMAS	SEMANAS											
	0		1		2		3		4			
	A	4%	A	4%	A	4%	A	4%	A	4%		
PRURIDO												
\bar{M} Aritmética	2.64	3.17	1.91	1.92	1.45	1.42	1.50	1.13	1.50	1.08	χ^2 calculado — grupo A = 24.8 grupo 4% = 63.42	sendo 0: > 2!, 3! e 4! semanas sendo 0! > 1!, 2!, 3! e 4! semanas 1! > 4! semana
\bar{X} Soma de postos	4.10	4.73	3.40	3.31	2.66	2.73	2.41	2.17	2.43	2.06		
LACRIMEJAMENTO												
\bar{M} Aritmética	1.82	1.75	0.91	0.83	0.36	0.50	0.95	0.71	0.73	0.58	χ^2 calculado — grupo A = 32.27 grupo 4% = 37.60	sendo 0: > 2!, 3! e 4! semanas sendo 0: > 1!, 2!, 3! e 4! semanas
\bar{X} Soma de postos	4.30	4.40	3.16	2.90	2.11	2.35	2.89	2.79	2.55	2.56		
FOTOFobia												
\bar{M} Aritmética	1.73	1.92	1.18	1.50	0.64	1.25	0.82	1.00	0.64	0.83	χ^2 calculado — grupo A = 15.79 grupo 4% = 50.95	sendo 0: > 4! semanas sendo 0: > 2!, 3! e 4! semanas
\bar{X} Soma de postos	3.86	4.42	3.25	3.38	2.57	2.83	2.80	2.33	2.52	2.04		
ARDOR												
\bar{M} Aritmética	1.36	2.10	0.73	1.25	0.36	0.92	0.27	0.75	0.59	0.67	χ^2 calculado — grupo A = 30.70 grupo 4% = 33.35	sendo 0: > 2! e 3! semanas sendo 0: > 2!, 3! e 4! semanas
\bar{X} Soma de postos	3.95	4.21	3.16	3.13	2.52	2.71	2.30	2.46	3.07	2.33		
QUEIMAÇÃO												
\bar{M} Aritmética	1.00	1.17	0.73	0.75	0.27	0.67	0.27	0.33	0.29	0.33	χ^2 calculado — grupo A = 20.97 grupo 4% = 36.72	sendo NS sendo 0: > 2!, 3! e 4! semanas
\bar{X} Soma de postos	3.59	4.08	3.17	3.25	2.59	2.83	2.59	2.42	2.77	2.42		
SECREÇÃO												
\bar{M} Aritmética	1.36	1.83	1.00	1.08	0.64	0.92	0.77	0.75	0.45	0.72	χ^2 calculado — grupo A = 6.29 grupo 4% = 27.73	sendo NS sendo 0: > 1!, 2!, 3! e 4! semanas
\bar{X} Soma de postos	3.43	4.21	3.20	2.92	2.57	2.88	3.05	2.54	2.75	2.46		
SENSAÇÃO DE CORPO ESTRANHO												
\bar{M} Aritmética	0.86	1.08	0.27	0.58	0.36	0.25	0.27	0.42	0.18	0.42	χ^2 calculado — grupo A = 11.79 grupo 4% = 23.80	sendo NS sendo 0: > 2!, 3! e 4! semanas
\bar{X} Soma de postos	3.59	3.96	2.89	3.00	3.16	2.63	2.70	2.71	2.56	2.71		

GRÁFICO I
Comportamento evolutivo do sintoma prurido no período em estudo

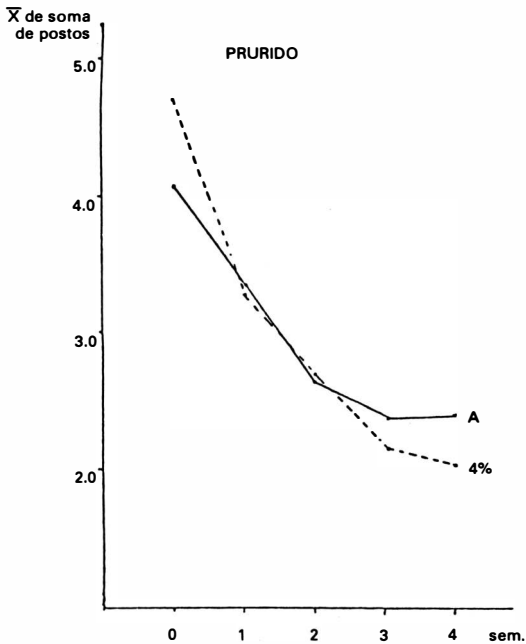


GRÁFICO III
Comportamento evolutivo do sintoma fotofobia no período em estudo

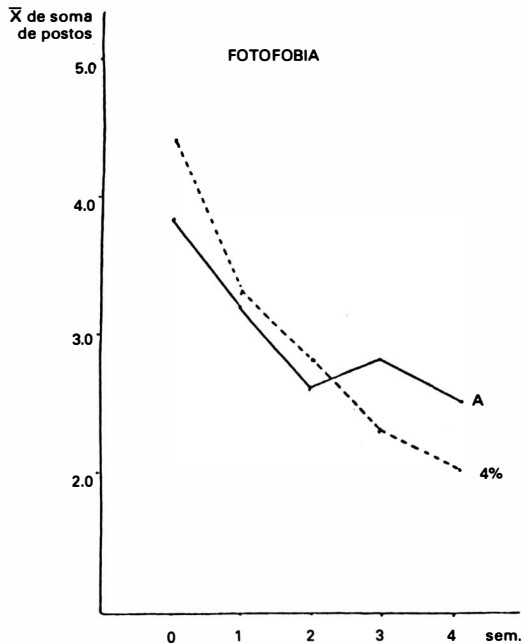


GRÁFICO II
Comportamento evolutivo do sintoma lacrimejamento no período em estudo

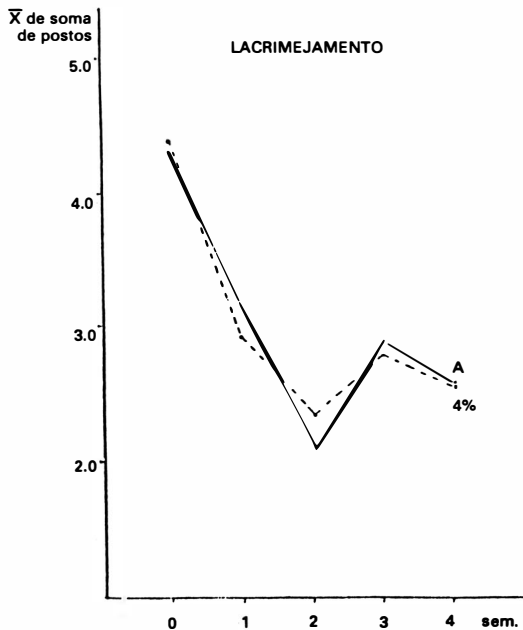


GRÁFICO IV
Comportamento evolutivo do sintoma ardor no período em estudo

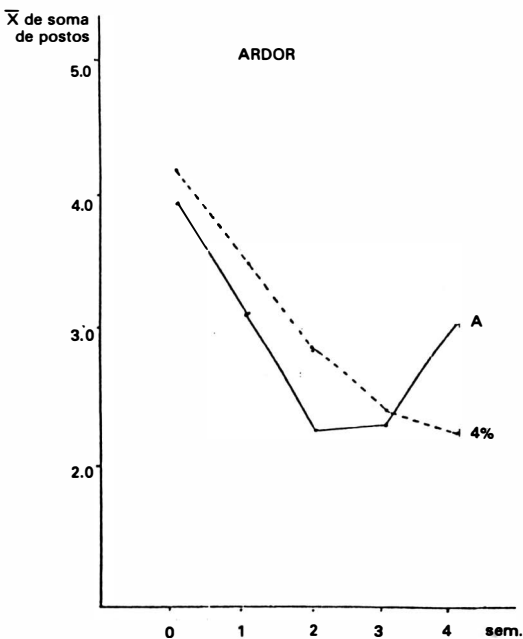


GRÁFICO V
Comportamento evolutivo do sintoma queimação no período em estudo

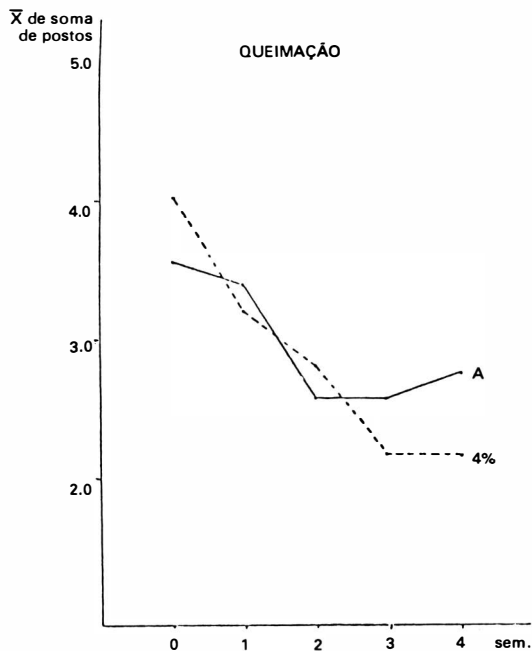


GRÁFICO VII
Comportamento evolutivo do sintoma sens. de corpo estr. no período em estudo

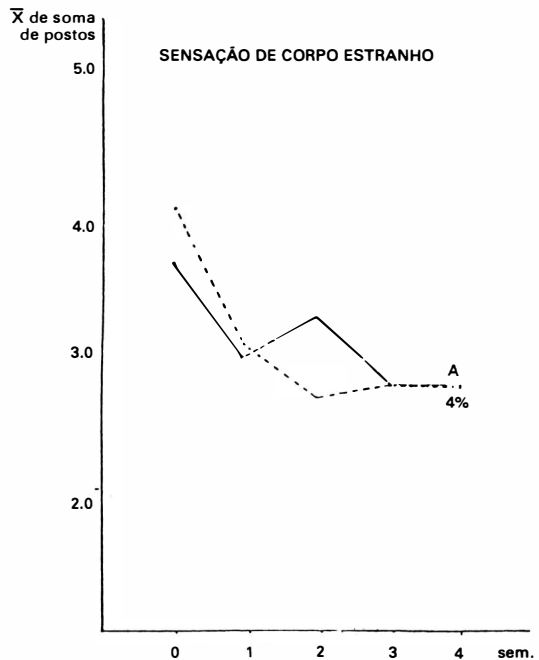
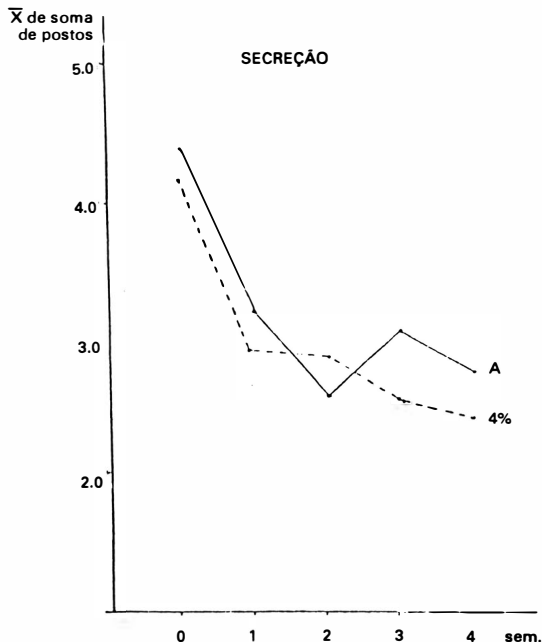


GRÁFICO VI
Comportamento evolutivo do sintoma secreção no período em estudo



A evolução clínica objetiva, feita pelo exame biomicroscópico, mostra-nos que tanto no grupo do Cromoglicato dissódico 4% como no grupo do Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina os pacientes, de maneira geral, apresentaram uma atenuação do quadro, isto é, uma remissão do padrão biomicroscópico da patologia e esta atenuação é mantida principalmente a partir da segunda semana de tratamento, coincidindo justamente com a resposta subjetiva. Apesar de na literatura termos referência que as papilas possam levar meses, até anos para desaparecer¹⁰, neste estudo, verificou-se que ao final da quarta semana, em muitos pacientes, as papilas estavam bastante atenuadas e em alguns casos, as micropapilas presente no início do quadro, desapareceram ao final da análise.

Quanto aos efeitos colaterais, sabe-se que estes são mínimos e acredita-se que seja devido a sua baixa absorção sistêmica e local. Neste estudo, dois pacientes do grupo do Cromoglicato dissódico 4% foram excluídos, logo no início da análise pois desenvolveram intolerância a medicação usada (ardor e hiperemia reacional severa). Através dos levantamentos das composições dos medicamentos testados, verificou-se que as drogas Cromoglicato dissódico 4% e Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina, já em comercialização naquela época, apresentavam nas suas formulações, derivados mercuriais (Timerosal) e que os mesmos foram abandonados das suas composições a partir de novembro de 1986 (este trabalho iniciou em junho de 1986, portanto ainda com a formulação antiga). Uma vez que poucas complicações são atribuídas na literatura^{3, 9, 11}, acreditamos que os dois pacientes do grupo do Cromoglicato dissódico 4% tenham desenvolvido intolerância (predisposição individual?) provavelmente aos preservativos (timerosal? cloreto de benzalcônio?), pois no grupo do Cromo-

glicato dissódico 4% associado a Antazolina nenhum dos pacientes apresentaram intolerância a droga testada, uma vez que na formulação das duas medicações, difere apenas a Antazolina.

Em conclusão, neste trabalho o Cromoglicato dissódico 4% mostrou-se mais efetivo que a associação do Cromoglicato com antihistamínicos (Antazolina) quanto ao controle dos sintomas. Talvez uma das razões de não ter comprovado o sinergismo da associação do Cromoglicato dissódico com Antazolina seria que, os pacientes aqui selecionados, apresentavam quadro clínico de moderado a severo, isto é, em fase inflamatória ativa. Sabido que a Antazolina tem pouca efetividade em fase inflamatória da doença⁴, fica a desejar o sinergismo da associação da duas drogas.

Ambas as drogas mostraram ser eficientes como profiláticas ou como complementares as outras medicações existentes, p.e., corticóides, no tratamento da Ceratoconjuntivite primaveril.

RESUMO

Um estudo clínico, randomizado e duplo cego foi realizado no sentido de avaliar a eficácia das drogas Cromoglicato dissódico 4% e Cromoglicato dissódico 4% associado a Antazolina na Ceratoconjuntivite primaveril.

Vinta e cinco pacientes com diagnóstico de Ceratoconjuntivite primaveril foram incluídos neste estudo e avaliados através dos sintomas (prurido, lacrimejamento, fotofobia, ardor, sensação de corpo estranho, queimação e secreção ocular) e dos sinais (exame biomicroscópico das conjuntivas bulbar, tarsal e cornea) por um período de 4 semanas.

Ambas drogas mostraram ser efetivas no controle dos sintomas e sinais da Ceratoconjuntivite primaveril sendo que, pelos dados estatísticos, os pacientes que receberam a droga Cromoglicato isoladamente tiveram melhor resposta em relação aos pacientes que receberam a associação do Cromoglicato com Antazolina.

SUMMARY

A prospective, randomized and double blind study was conducted to compare the effectiveness of Sodium cromoglycate 4% and Sodium cromoglycate 4% associated with Antazoline in patients with Vernal conjunctivitis.

Twenty five patients were included in this study and followed-up through symptoms (itching, tearing, photophobia, redness, foreign body sensation and ocular secretion) and signs (slit-lamp examination of the conjunctivas and cornea) for 4 weeks.

Both drugs, Sodium cromoglycate 4% and Sodium cromoglycate 4% associated with Antazoline, showed effectiveness in the treatment of Vernal conjunctivitis and the group that received Sodium cromoglycate alone had better effect than the one that received Sodium cromoglycate associated with Antazoline.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DOSAL, J. A. R.; CAIRO, S. M.; CABALLERO, E. D.; VELAZCO, H. — Cromoglicato disódico para la conjuntivitis primaveril. *Rev. Med. IMSS*, (Méx.), 21: 234-238, 1983.
2. KINGSLEY, P. J.; COX, J. S. G. — Cromolyn sodium and drugs with similar activities. In Middleton E., Reed, C., Ellis E., editors; *Allergy principles and practice*. St. Louis, 1978. The C. V. Mosby
3. TIERNEY, D. W. — Ophthalmic disodium cromoglycate. *Journal of the American Optometric Association*, 56 (12): 938-41, 1985.
4. COUTINHO, D. — *Farmacologia e Terapêutica Ocular. Pirâmide Livro Médico Editora Ltda.*, 1ª edição, 1988.
5. HOLLANDER, M.; WOLFE, D. A. — *Nonparametric Statistical Methods*, 503 pgs, New York, 1973.
6. SIEGEL, S. — *Estatística no paramétrica — aplicada a las ciencias de la conducta*, 346 pgs, 1975.
7. FRIDAY, G. A.; BIGLAN, A. W.; HILES, D. A.; MURPHEY, S. M.; MÜLLER, D. L.; ROTHBACH, C.; RAND, S. — Treatment of ragweed allergic conjunctivitis with Cromolyn Sodium 4% Ophthalmic solution. *Am. J. Ophthalmol*, 95: 169-174, 1983.
8. SMOLIN, G.; THOFT, R. A. — *The Cornea*, pag. 233, 1983.
9. VAKIL, D. V.; AYIOMAMITIS, A.; NIZAMI, R. M. — Treatment of seasonal conjunctivitis: comparison of 2% and 4% sodium cromoglycate ophthalmic solutions. *Can. J. Ophthalmol*, 19 (5): 207-211, 1984.
10. BEC, P.; BONNET, M.; CAZILLAS, J. M.; CHAGNON, A.; DUCOURNEAU, D.; FALLAS, M. C.; FARNARIER, G.; FRANÇOIS, P.; JOURDAN-FONTA, D.; KASTLER, M.; LANGLE, D.; MOUIL-LAC-CAMBARELLI, N.; MORRIS, D.; OUGAUD, A. G. et POULIQUEN, Y. — Cromoglycate de sodium en collyre dans les conjunctivites allergiques. *J. Fr. Ophthalmol*, 5 (11): 727-732, 1982.
11. CHANDRA, R. K.; GERRESI, G.; WOODFORD, G. — Double-blind controlled cross-over trial of 4% intranasal sodium cromoglycate solution in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 49: 131-134, 1982.