

## CROMOGLICATO DISSÓDICO E CORTICÓIDE TÓPICO NAS CONJUNTIVITES ATÓPICAS CRÔNICAS E PRIMAVERIS

Drs. Waldir M. Portellinha\*, Rubens Belfort Jr.\*\*, Hamleto Molinari\*\*\*, Vera L. Paula Silva\*\*\*\*, Elias R. de Paiva\*\*\*\*\* e Neil Ferreira Novo\*\*\*\*\*

As conjuntivites atópica crônica e primavera constituem entidades clínicas bem caracterizadas (1, 2, 3, 4) acreditando-se que ambas afecções sejam exemplos de imunopatologia do tipo imediato talvez associado ao de hipersensibilidade tardia (5).

A parte da resposta imediata de hipersensibilidade é iniciada pela combinação do antígeno (ao qual o paciente é alérgico) com a porção terminal de um anticorpo especial (IgE) que está ligado à superfície do mastócito pela sua porção única. A ligação antígeno-anticorpo acaba então causando alterações na superfície do mastócito com consequente degranulação e liberação de substâncias tais como histamina, serotonina e fator eosinotático causadoras da sintomatologia (8).

Provavelmente as conjuntivites atópica crônica e primavera desenvolvem-se em indivíduos geneticamente predispostos, pela exposição repetida a múltiplos alérgenos fracos aí se explicando os maus resultados obtidos com as técnicas de dessensibilização na melhoria clínica da doença.

Os sintomas principais são o ardor e o prurido constantes acompanhados de fotofobia, hiperemia e secreção mucosa (4).

As alterações histopatológicas da conjuntivite primavera compreendem infiltração de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e mastócitos. A presença de basófilos em tais infiltrados, já há muito tempo descrita por Thygeson e Kimura (6) foi recentemente enfatizada por Allansmith et al. que sugeriram então a inclusão da conjuntivite primavera dentre as doenças de imunopatologia de hipersensibilidade tardia do tipo basófilo-cutâneo (5).

O tratamento mais eficiente destas duas conjuntivites é feito à base de corticóide tópico. O esteróide tem bom efeito terapêutico, mas precisa ser mantido em uso constante, daí as complicações iatrogênicas tais como glaucoma, catarata subcapsular posterior e maior risco a infecções oculares graves por fungos, Herpes simples e germes oportunistas.

O Cromoglicato Dissódico (C.G.D.), comercialmente conhecido como INTAL, é um composto sintético derivado do Klellin,

que é princípio ativo de uma planta do oeste mediterrâneo (7). Esta substância não é esteróide, anti-histamínica ou vaso constritora e tem eficácia terapêutica já comprovada na asma brônquica. O CGD tem ação supressora na via imunológica específica, que leva a liberação de certos mediadores químicos de hipersensibilidade imediata (Alergia Tipo I), particularmente aquela que envolve mastócitos (8). O local exato de ação desta droga é desconhecido, acreditando-se porém ser na união anticorpo mastócito levando à menor liberação de mediadores químicos, pela maior estabilidade de lisossomas por provável interferência com a 3,5-adenosina monofosfato fosfodiesterase ou pela inibição da absorção de cálcio pelo mastócito.

As complicações iatrogênicas dos esteróides, bem como a ausência de iatrogenia do CGD nos levaram à idéia da sua aplicação entre nós em doenças oculares. Devido porém aos resultados contraditórios existentes na literatura (7, 9, 10, 11) resolvemos empreender um estudo clínico duplo cego visando avaliar sua eficácia.

### OBSERVAÇÃO E MÉTODOS

Foram estudados 42 olhos de 21 pacientes sendo 6 com conjuntivite atópica e 15 com conjuntivite primavera, com vários graus de sintomatologia.

O CGD foi preparado na forma de colírio na porcentagem de 2% segundo a fórmula: C.G.D. 20 g; Cloreto de Sódio 4,5 g; Timerossol 0,1 g; Tampão de fosfato 100 ml e Água destilada 1000 ml.

O corticóide de escolha foi a dexametasona em forma de colírio na concentração de 0,01% segundo a fórmula abaixo: Dexametasona 1,0 g; Hidroxipropilmetilcelulose 50,0, g; Veículo q.s.p. 1000 ml.

Tal concentração corresponde a 1/10 da concentração de dexametasona usualmente empregada para os processos inflamatórios oculares agudos.

Os colírios foram colocados em frascos plásticos idênticos, sendo sorteados e divididos em 2 lotes (A e B), de modo que nem os autores, nem os pacientes soubessem qual a droga neles existente.

\* R2 de Oftalmologia, Escola Paulista de Medicina (1977).

\*\* Prof. Colab. Depto. Oftalmol. Escola Paulista de Medicina. Prof. Tit. de Oftalmol. Fac. Med. Jundiaí.

\*\*\* Assis. Colab. Depto. Oftalmol Escola Paulista de Medicina.

\*\*\*\* Bióloga, Laboratório de Doenças Externas Oculares. Depto. Oftalmologia Escola Paulista de Medicina.

\*\*\*\*\* Prof. Assistente, Depto. de Medicina Preventiva Escola Paulista de Medicina.

O método consistiu em dar a cada paciente um frasco de colírio, para que instilasse uma gota em cada olho quatro vezes ao dia, durante quinze dias seguidos. Após estas 2 semanas, o frasco inicial era substituído por outro frasco de lote diferente, para ser utilizado da mesma forma, por mais 2 semanas.

Os pacientes foram examinados semanalmente e os seguintes fatores foram avaliados:

1) Prurido: avaliado de acordo com a informação do paciente. 2) Ardor, sensação de areia: avaliada segundo informação do paciente. 3) Fotofobia: avaliada subjetivamente pela informação do paciente e objetivamente com a luz da lâmpada de fenda em uma intensidade luminosa padronizada. 4) Secreção: avaliada de acordo com a quantidade presente no fundo de saco inferior. 5) Hiperemia da conjuntiva bulbar: avaliada objetivamente na lâmpada de fenda. 6) Coloração do epitélio corneano com Fluoresceína. 7) Coloração do epitélio corneano com Rosa Bengala.

Para cada um desses parâmetros foi atribuído o valor 1 se presentes e zero se ausentes em cada exame semanal.

## RESULTADOS

Os resultados foram analisados pelo teste de Mc Nemar com aproximação Binomial. O teste foi empregado para se estudar a significância das discordâncias observadas entre os 2 métodos de tratamento em cada um dos fatores avaliados. Nos casos em que o número de discordâncias é inferior a 5 o teste não pode ser realizado.

### 1 — Prurido

Corticóide	CGD	Com prurido	Sem prurido	Total
Com prurido		10	2	12
Sem prurido		2	7	9
Total		12	9	21

Tabela 1 — Ação do CGD e do Corticóide no prurido ocular

Proporção de resultados concordantes entre os 2 tratamentos:  $17/21 = 0,8095$  ou 80,95%; proporção de discordâncias:  $4/21 = 0,1905$  ou 19,05%; pacientes que melhoraram com CGD e não melhoraram com Corticóide:  $2/21 = 0,0952$  ou 9,52%; pacientes que melhoraram com Corticóide e não melhoraram com CGD:  $2/21 = 0,0952$  ou 9,52%.

Embora o número de discordâncias não permita a aplicação do teste de Mc Nemar, os resultados sugerem completa concordância entre os efeitos dos 2 medicamentos.

### 2 — Ardor

Corticóide	CGD	Com ardor	Sem ardor	Total
Com ardor		2	2	4
Sem ardor		3	14	17
Total		5	16	21

Tabela 2 — Ação do CGD e do Corticóide no ardor ocular

Teste de McNemar com aproximação Binomial:  $P = 0,500$  ou 50,0% (não significativa); proporção de concordância entre os tratamentos:  $16/21 = 0,7619$  ou 76,19%; proporção de discordância:  $5/21 = 0,2381$  ou 23,81%; pacientes que melhoraram com CGD e não melhoraram com Corticóide:  $2/21 = 0,0952$  ou 9,5%; pacientes que melhoraram com Corticóide e não melhoraram com CGD:  $3/21 = 0,1429$  ou 14,29%.

Apesar do Corticóide ter apresentado percentagem de melhoras superior à observada com o CGD, essa diferença não é significativa, o que nos permite admitir equivalência entre as duas drogas.

### 3 — Fotofobia

Corticóide	CGD	Com fotofobia	Sem fotofobia	Total
Com fotofobia		3	2	5
Sem fotofobia		2	14	16
Total		5	16	21

Tabela 3 — Evolução da fotofobia após tratamento com CGD e Corticóide

Proporção de concordância entre os tratamentos:  $17/21 = 0,8095$  ou 80,95%; proporção de discordância:  $4/21 = 0,1905$  ou 19,05%; pacientes que melhoraram com CGD e não melhoraram com Corticóide:  $2/21 = 0,0952$  ou 9,52%; pacientes que melhoraram com Corticóide e não melhoraram com CGD:  $2/21 = 0,0952$  ou 9,52%.

Mesmo sem a possibilidade de se aplicar o teste de Mc Nemar, os dados sugerem concordância entre as ações das 2 drogas.

### 4 — Secreção

Corticóide	CGD	Com secreção	Sem secreção	Total
Com secreção		9	3	12
Sem secreção		2	7	9
Total		11	10	21

Tabela 4 — Ação do CGD e do Corticóide no tratamento da secreção

Teste de Mc Nemar com aproximação Binomial:  $P = 0,500$  ou 50,0% (não significativo); proporção de concordância entre os tratamentos:  $16/21 = 0,7619$  ou 76,19%; proporção de discordância:  $5/21 = 0,2381$  ou 23,81%; pacientes que melhoraram com CGD e não melhoraram com Corticóide:  $3/21 = 0,1429$  ou 14,29%; pacientes que melhoraram com Corticóide e não melhoraram com CGD:  $2/21 = 0,0952$  ou 9,52%.

O teste de Mc Nemar não mostrou significância entre as diferenças de resultados discordantes.

#### 5 — Hiperemia

Corticóide	CGD	Com hiperemia	Sem hiperemia	Total
Com hiperemia		11	2	13
Sem hiperemia		5	3	8
Total		16	5	21

Tabela 5 — Ação do CGD e do Corticóide no tratamento da hiperemia conjuntival

Teste de Mc Nemar com aproximação Binomial:  $P = 0,227$  ou 22,7% (não significativo); proporção de concordância entre os tratamentos:  $16/21 = 0,7619$  ou 76,19%; proporção de discordância:  $5/21 = 0,2381$  ou 23,81%; pacientes que melhoraram com CGD e não melhoraram com Corticóide:  $2/21 = 0,0952$  ou 9,52%; pacientes que melhoraram com Corticóide e não melhoraram com CGD:  $5/21 = 0,2381$  ou 23,81%.

O teste de Mc Nemar mostrou que a diferença entre as proporções de resultados discordantes não foi significativa.

#### 6 — Fluoresceína

Corticóide	CGD	Corado	Não Corado	Total
Corado		8	3	11
Não Corado		0	10	10
Total		8	13	21

Tabela 6 — Ação do CGD e do Corticóide na coloração pela fluoresceína

Proporção de concordância entre os tratamentos:  $18/21 = 0,8571$  ou 85,71%; proporção de discordância:  $3/21 = 0,1429$  ou 14,29%; pacientes que melhoraram com CGD e não melhoraram com Corticóide:  $3/21 = 0,1429$  ou 14,29%; pacientes que melhoraram com Corticóide e não melhoraram com CGD:  $0/21 = 0,0000$  ou 0,00%; pacientes que melhoraram com o CGD e não melhoraram com o Corticóide:  $3/21 = 0,1429$  ou 14,29%.

O CGD apresentou melhores resultados; porém o tamanho da amostra não permite a aplicação do teste estatístico de Mc Nemar.

#### 7 — Coloração do epitélio corneano com Rosa Bengada

Corticóide	CGD	Corado	Não Corado	Total
Corado		6	0	6
Não Corado		1	14	15
Total		7	14	21

Tabela 7 — Ação do CGD e do Corticóide na coloração pela Rosa Bengala

Proporção de concordância entre os tratamentos:  $20/21 = 0,9524$  ou 95,24%; proporção de discordâncias:  $1/21 = 0,0476$  ou 4,76%; pacientes que melhoraram com CGD e não melhoraram com Corticóide:  $0/21 = 0,0000$  ou 0,00%; pacientes que melhoraram com Corticóide e não melhoraram com CGD:  $1/21 = 0,0476$  ou 4,76%.

Mesmo sem poderem ser analisados, os resultados não sugerem nenhuma diferença entre os 2 medicamentos.

#### DISCUSSÃO

As conjuntivites atópica crônica e a primaveril apresentam etiologia alérgica quadros clínicos bem definidos e citologia caracterizada pela presença de eosinófilos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 13). Respondem bem ao tratamento com corticóide tópico, mas este tem que ser mantido em uso permanente pelo caráter crônico e períodos de exacerbações da doença.

Assim, os pacientes ficam expostos aos danos iatrogênicos do corticóide, que em muitos casos podem ser bem maiores que os danos causados pela doença que está sendo tratada.

Na literatura há resultados discordantes quanto à ação do CGD na conjuntivite primaveril. Um recente ensaio clínico duplo cego realizado em Israel concluiu pela inutilidade da droga (9). Dois outros estudos realizados terminaram por comprovar a ação terapêutica do CGD (7,10). O CGD foi usado de 2 semanas a 16 meses em 44 pacientes observando-se bons resultados clínicos e nenhum efeito colateral exceto irritação ocasional (10).

Recentemente, o CGD foi empregado, associada à excisão cirúrgica das membranas e crioterapia, em caso de conjuntivite lenhosa, com cura do processo (14).

Nossos resultados não revelaram em nenhum dos parâmetros observados, diferença significativa entre a ação do CGD e da Dexametasona.

Como o CGD até o momento pelo menos, não apresenta qualquer iatrogenia ocular quando em uso contínuo e considerando-se seu bom efeito terapêutico, concluímos que em muitos pacientes esta droga pode substituir parcialmente o corticóide, diminuindo-se a iatrogenia deste e complementando a eficácia terapêutica. O colírio de CGD pode ser facilmente preparado, dissolvendo-se o conteúdo de cápsulas de Intal em 10 cc de colírio de lágrima artificial na concentração de 2%. Em casos mais rebeldes temos chegado a usar colírios de concentração de 4% 6x/dia.

#### RESUMO

Os autores estudaram em ensaio duplo cego a ação do Cromoglicato Dissódico e da Dexametasona a 0.01% nas conjuntivites primaveril e atópica crônica. Ambas as drogas foram usadas em forma de colírio, 4 vezes ao dia. Foram estudados 42 olhos de 6 pacientes com conjuntivite atópica crônica e 15 pacientes com conjuntivite primaveril.

Em todos os parâmetros clínicos estudados (prurido, ardor, fotofobia, secreção, hiperemia conjuntival, coloração com fluoresceína e coloração com rosa bengala) a ação terapêutica do corticóide e do cromoglicato dissódico foi semelhante.

Os AA concluem que devido aos bons resultados terapêuticos e à inexistência de iatrogenia ocular, o colírio de Cromoglicato Dissódico a 2% deve ser usado no tratamento das conjuntivites atópica crônica e primaveril.

Tal droga deve ser primeiro administrada isoladamente e depois, se necessário, usada em conjunto com esteróides diluídos.

#### SUMMARY

In a double blind study the Authors compared the action of 2% Disodic Chromoglycate and of 0.01% Dexametasona in vernal and in chronic atopic conjunctivitis. Both drugs were used as eye-drops, 4 times a day for 2 weeks each one. Six patients with chronic atopic conjunctivitis and 15 with vernal conjunctivitis in a total of fourty — two eyes were studied.

In all clinical aspects studied (itching, burning sensation photophobia, secretion, conjunctival hyperemia, staining with fluorescein and with Bengal rose), the therapeutic action of the corticoid and of disodic chromoglycate was similar.

Considering the positive therapeutic results and the absence of known ocular iatrogenesis, the

authors conclude that disodic chromoglycate at 2% should be used in the treatment of chronic atopic and vernal conjunctivitis. The drug should first be applied alone and then, if necessary, together with diluted steroids.

#### AGRADECIMENTOS:

Laboratório Lafi, Laboratório Alcon pelo fornecimento gratuito dos colírios usados.

#### BIBLIOGRAFIA

1. DUKE ELDER, S. — Diseases of the Outer Eye. Conjunctiva. In System of Ophthalmology, vol. 8, pt. 1. St. Louis, C. V. Mosby Co, 1965.
2. ALLANSMITH, M. — Vernal Conjunctivitis E.E.N.T. Digest 31: 37, 1969.
3. MORGAN, G. — The Pathology of Vernal Conjunctivitis. Trans Ophthalmol. Soc. UK, 91: 467, 1971.
4. THEODORE, F. H. — Allergy of the Eye Third Ed. Rochester, Am. Acad. Ophthalmol. and Otolaringol., 1971.
5. COLLIN, H. B.; ALLANSMITH, M. — Basophil Vernal Conjunctivitis in Humans, Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 16: 858-864, 1977.
6. KIMURA, S. J. and THYGESON, P. — The Cytology of External Ocular Diseases Am. J. Ophthalmol. 39: 137, 1955.
7. EASTY, D. L.; RICE, N. S. C.; JONES, B. — Clinical Trial of Topical Disodium Cromoglycate in Vernal Kerato-Conjunctivitis. Clin. Allergy (2), 99-107, 1972.
8. JONES, D. — Prospects in The Management of Tear Deficiency States. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. and Otol. 83: 693-700, 1977.
9. HYAMS, S. W. — Allergic Conjunctivitis: J. Pediatr. Ophthalmol. 12: 116, 1975.
10. KAZDAN, J. J.; CRAWFORD, J. S.; LANGER, H.; MAC DONALD, A. L. — Sodium Cromoglycate in the Treatment of Vernal Kerato Conjunctivitis and Allergic Conjunctivitis. Canad. J. Ophthalmol. 11: 300-303, 1976.
11. O'CONNOR, G. R. — Advances in Medical Therapy of Non Infectious Diseases. Presented at the Ophthalmol. Section Meeting of the Am. Med. Assoc., Dallas, June 28, 1976.
12. SEGEL, S. — *Estadística No Paramétrica* Edit. Trilas, México, 1975, p. 84-91.
13. RAHL, A. H. S.; GARNER, A. — Immunopathology of the Eye. Blackwell Scientific Publications, Oxford, England, 1976.
14. OSTLER, B. — Comunicação Pessoal ao Autor Simpósio C.E.O. Moacyr Álvaro, Doenças Externas Oculares, julho 1977.