

Brometo de oxitrópio: um broncodilatador anticolinérgico na asma (estudo dose-resposta)¹

Guida Silva Vasconcellos², José Manoel Jansen² e Luiz Maurício Plotkowski²

1. Trabalho realizado no PULMOLAB – Centro de Fisiopatologia Pulmonar – RJ e na Disciplina de Pneumologia – UERJ.

2. Especialista em Pneumologia – CETIP-UERJ.

3. Do PULMOLAB – Centro de Fisiopatologia Pulmonar. Prof. Adjunto de Pneumologia – UERJ. Pesquisador do CNPq.

4. Do PULMOLAB – Centro de Fisiopatologia Pulmonar. Mestre em Pneumologia – UFF.

Endereço para correspondência: J. M. Jansen, Av. 13 de Maio, 23, sala 708. CEP 20031, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Pulmão - RJ I; 53-60, 1991

Resumo

Foram estudados dez pacientes com asma brônquica, dos quais 8 eram do sexo feminino e 2 do sexo masculino. As idades variavam de 24 a 45 anos, e nove eram portadores de asma extrínseca. Todos os pacientes apresentavam índice de Tiffeneau menor que 70% e nenhum era tabagista.

O estudo foi realizado com doses cumulativas de Brometo de Oxitrópio administrado a intervalos regulares (100, 200, 400 e 700 mcg). O VEF₁ e o FEF₂₅₋₇₅ foram utilizados para análise. O platô de ação (período de estabilidade em torno do pico) variou de 30 minutos a 4 horas.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com sua responsividade. O Grupo I (pacientes responsivos) apresentou melhora do VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ após a primeira dose (100 mcg), e não houve melhora significativa com as doses subseqüentes. Esta dose foi a que apresentou a melhor relação dose-efeito.

O Grupo II não apresentou melhora significativa com a dose de 100 mcg, e houve até piora dos parâmetros estudados com a administração das doses subseqüentes. Durante o estudo houve broncoconstrição evidente neste grupo, provavelmente

devido à técnica utilizada.

Não houve variação significativa na pressão sangüínea e frequência cardíaca durante o estudo, e a única queixa (por parte de três pacientes) foi o gosto amargo do medicamento.

Summary

Ten patients with bronchial asthma were studied: eight females and two males. Ages varied from 24 to 45, and nine had extrinsic asthma. All patients presented a lower than 70% Tiffeneau index; nine of them being smokers.

The study was performed with cumulative doses of Oxitropium Bromide given at regular intervals (100, 200, 400 and 700 mcg). FEV₁ and FEF₂₅₋₇₅ were used for analysis. The action plateau (period of stability around the peak) varied from 30 minutes to 4 hours.

The patients were divided in two groups according to their responsiveness. Group I (responsive patients) had an improvement of FEV₁ and FEF₂₅₋₇₅ after the first dose (100 mcg), and there was not a significant improvement with additional doses. This dose present the best dose-effect.

Group II had no significant improvement with the 100 mcg dose, there was even worsening of the studied parameters, with the administration of the other dosages. During the study there was an evident bronchial constriction in this group, probably due to the technique that was employed.

There was no significant variation in blood pressure and heartbeat during the whole study, and the only complaint (from three patients) was the bitter taste of the medicine.

Introdução

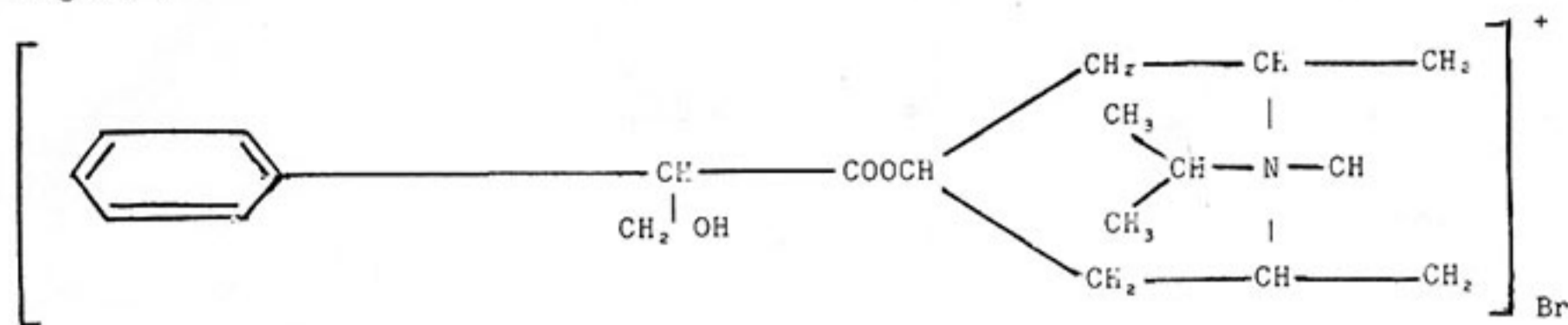
Sabe-se, há longo tempo, da importância do sistema parassimpático como participante na regulação do calibre brônquico^(5,10). Além disso, é muito provável que ele desempenhe importante papel na mediação da resposta broncoconstritora em diversas circunstâncias⁽⁶⁾. Embora essa participação possa ser de intensidade variável nos diversos pacientes, o bloqueio do sistema colinérgico é sempre um procedimento lembrado na esquematização terapêutica de asmáticos.

A introdução do brometo de ipratrópio fez renascer o interesse pelos anticolinérgicos, até então um pouco relegados a segundo plano, em decorrência dos efeitos colaterais conseqüentes ao uso da atropina^(10,11). Embora com ação broncodilatadora nítida, ipratrópio mostrou-se menos efetivo que os beta-2-adrenérgicos na asma⁽¹²⁾ e seguramente com melhores resultados nos pacientes com DPOC^(3,14,20). Não obstante essas constatações, há evidência de que essa droga possa ser útil a longo prazo, nos períodos de intercrise da asma⁽²⁵⁾. Para emprego nessa circunstância, seria interessante que o broncodilatador tivesse longo período de ação, possibilitando o uso de apenas duas ou três aplicações diárias, o que não parece ser o caso do ipratrópio⁽¹⁶⁾.

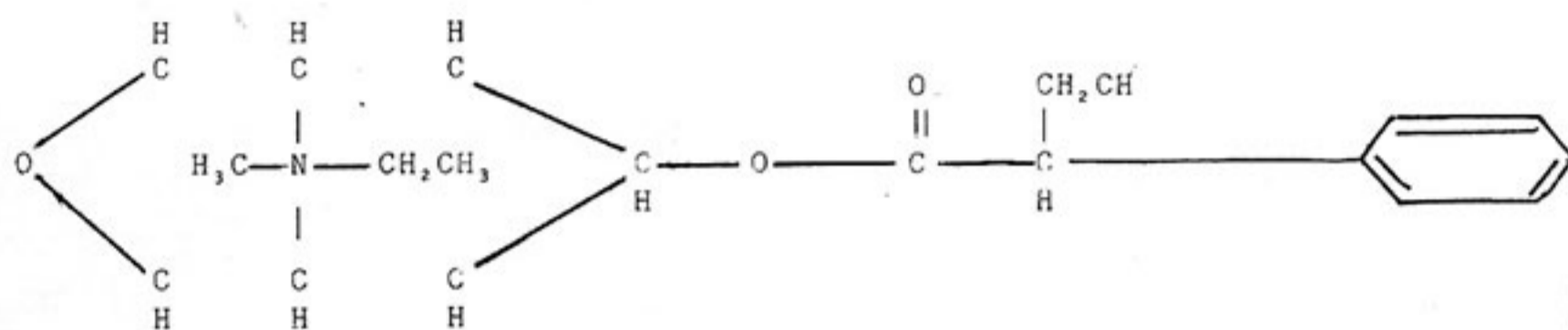
Recentemente, a introdução do brometo de oxitrópio trouxe novo interesse nesse particular do uso de agente com ação atropínica no controle crônico dos asmáticos, justamente porque parece ter período de ação muito mais dilatado que todos os outros até agora conhecidos^(8,9,15,18).

Quimicamente, o brometo de oxitrópio é um derivado da escopolamina, cujo nitrogênio ligado ao anel tropânico é transformado em quaternário

Figura 1



Fórmula química do brometo de ipratrópio (Sch1000)



Fórmula química do brometo de N-etilnorscopolamina (brometo de oxitrópio - OXI-Ba 253)

ta ação quatro vezes mais intensa⁽⁴⁾ e duração de pelo menos 8 horas^(8,9,5,18)

Dessa forma, parece que o oxitrópio seria um anticolinérgico com vantagens bem definidas sobre o ipratrópio e que o credenciam para ser utilizado em asmáticos no controle do calibre brônquico fora das crises.

Embora muitos de seus aspectos farmacológicos e terapêuticos já sejam bem estabelecidos, sua melhor dose ainda não está determinada. Há estudos que indicam 100 mcg⁽¹⁸⁾, 200 mcg^(9,17) e 400 a 600 mcg⁽¹⁸⁾.

O objetivo deste trabalho é contribuir para a discussão da melhor relação dose-efeito do oxitrópio na faixa de 100 a 700 mcg, utilizando a técnica de dose cumulativa⁽²⁴⁾. Além disso, estudamos a possível ocorrência de efeitos colaterais até a dose de 700 mcg.

Fig. 1. Fórmula química do brometo de N-etilnorscopolamina (brometo de oxitrópio - OXI-Ba 253).

pela adição de um radical etila (figura 1). "In vitro", sua ação competitiva com a acetilcolina é várias vezes mais potente que a da atropina⁽⁴⁾, fato que foi comprovado "in vivo", por todos as vias em que foi utilizado, exceto a oral. Dois fatos daí decorrentes são da maior importância na análise farmacológica da droga: (a) sua baixa absorção pelas mucosas, consequência da modificação estrutural com nitrogênio quaternário, o que torna o composto muito hidrossolúvel e pouco liposo-

Figura 2

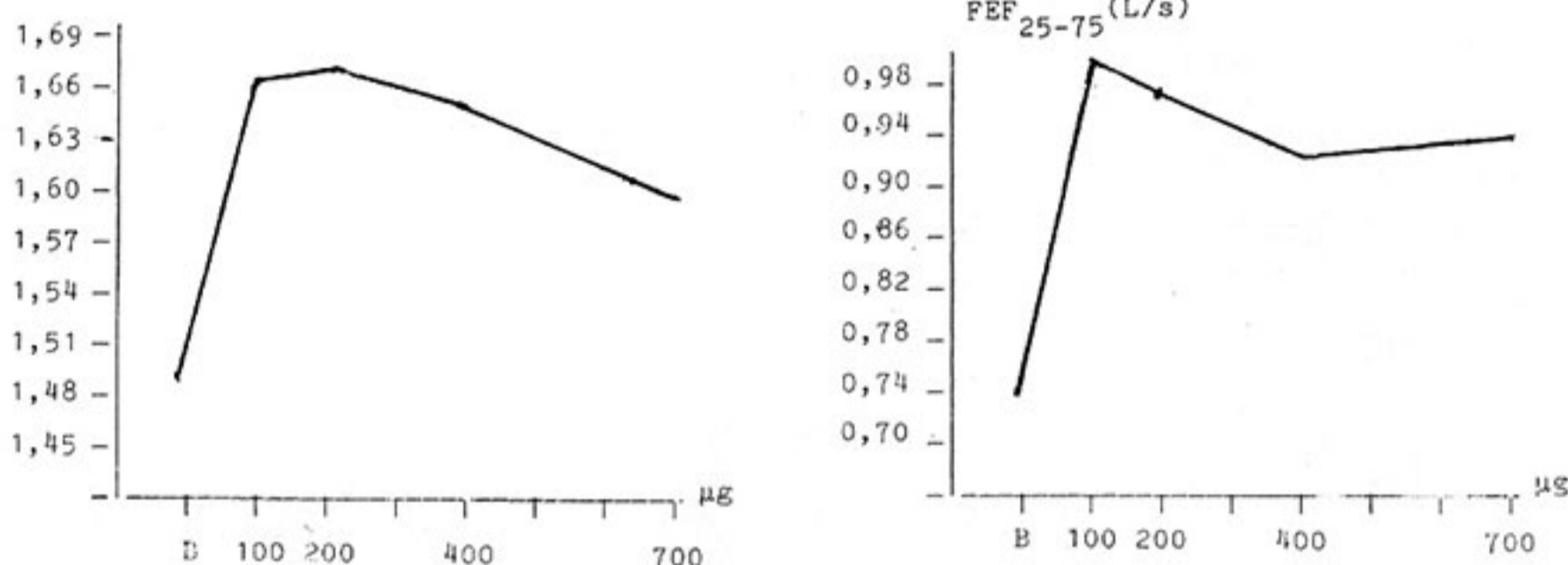


Fig. 2. Resultados do teste cumulativo no grupo completo de 10 pacientes. Em abscissas, dose utilizada em mcg. B = basal. Em ordenadas, valores de VEF₁ (à esquerda) e FEF₂₅₋₇₅ (à direita).

Figura 3
Grupo I

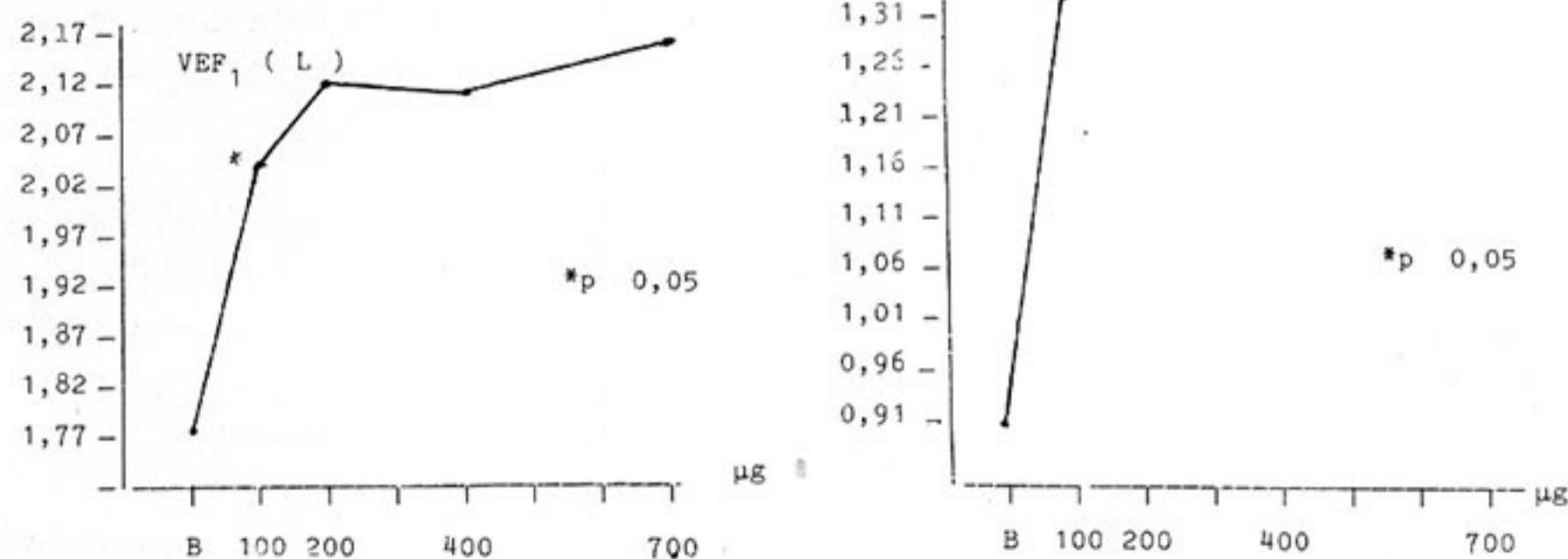


Fig. 3. Resultados do teste cumulativo do Grupo I (responsivos). Apresentação dos dados como na fig. 2.

lúvel e portanto com dificuldades em atravessar a membrana celular⁽⁴⁾; (b) a baixíssima ocorrência de efeitos colaterais, fato decorrente da baixa absorção⁽²³⁾

Outra vantagem importante é a de

ter, como os outros anticolinérgicos, a árvore traqueobrônquica como um local de excelente atuação⁽⁴⁾ e, portanto, ser preferentemente utilizado em aerossol. Por essa via, quando comparado com a atropina, apresen-

Material e Métodos

Estudamos 10 pacientes portadores de asma brônquica, definida de acordo com os critérios da American Thoracic Society⁽¹⁾, sendo 8 mulheres e 2 homens. A idade variou entre 24 e 45 anos, com média de 33,2 + 7,4 anos (x + DP). Um paciente era portador de asma intrínseca e 9 de extrínseca. Foram considerados portadores de asma intrínseca os pacientes que referiam início da doença na idade adulta, descartada a possibilidade de causa cardiovascular, e portadores de asma extrínseca os que relatavam início da doença na infância, história de asma na família, história de outros tipos de atopia. Era condição essencial para inclusão no trabalho um índice de Tiffeneau (VEF/CVF) menor que 70%, caracterizando síndrome obstrutiva (tabela 1). Nenhum deles era tabagista.

TABELA 1
Características dos pacientes estudados

Paciente	Sexo	Idade	Medicação utilizada	Índice de Tiffeneau
1. LMPR	F	33	Teofilina	53%
2. JN	M	24	Aminofilina, Salbutamol, Prednisona	47%
3. LS	F	32	Aminofilina, Salbutamol	62%
4. CD	F	32	Aminofilina, Salbutamol	61%
5. JCP	F	21	Salbutamol	57%
6. SCV	F	40	Aminofilina, Salbutamol	58%
7. AM	M	41	Aminofilina	66%
8. C	F	45	Aminofilina, Salbutamol	38%
9. E	F	33	Salbutamol	51%
10. VM	F	31	Teofilina	36%

Foi utilizado espirógrafo de Warren E. Collins com campânula de 13,5 litros e selo d'água, do qual foram retiradas as válvulas direcionais. A pressão atmosférica e a temperatura no interior do aparelho foram observadas para o cálculo do fator de correção para BTPS.

Os exames foram iniciados entre 13,30 e 14,30 horas, com duração média de 2 horas e 53 minutos, com um mínimo de 2h35min (2 exames) e um máximo de 3h05min.

O brometo de oxitropio foi utilizado na apresentação em cada aplicação contendo 100 mcg de medicamento. Quanto ao método de aplicação⁽¹⁴⁾, o paciente conservava a boca bem aberta com a língua sobre o assoalho, realizava expiração máxima e, aproximadamente ao nível da capacidade residual funcional, aplicava-se o medicamento a uma distância de aproximadamente 5 cm da boca. Completava a inspiração máxima, mantinha-se em apnéia por alguns segundos e expirava lentamente⁽¹²⁾. Quando havia mais de uma aplicação, o intervalo entre elas era de 1 a 2 minutos.

Todas as aplicações do medicamen-

to, os exames e os cálculos foram realizados pela mesma pessoa.

Os pacientes chegavam ao local do exame em abstinência de broncodilatores por pelo menos 12 horas. Nenhum deles utilizava medicamentos de ação prolongada. Após um período de descanso de 30 minutos, eram medidas a pressão arterial e a frequência cardíaca. Os pacientes eram interrogados quanto à época do início da doença, número de crises por mês ou ano, medicação utilizada e hábito de fumar. Eram então submetidos a tantas curvas de expiração forçada quantas necessárias para a obtenção de 3 curvas de bom padrão, de acordo com os critérios da ATS⁽¹¹⁾, das quais eram escolhidos os melhores valores de capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁); o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital (FEF₂₅₋₇₅) foi calculado da "melhor curva" ou aquela com maior soma VEF₁ + CVF⁽²⁾; também foi calculado o Índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF) que deveria ser menor que 70% para que o paciente continuasse no trabalho. Neste momento era feita uma aplicação do

spray de brometo de oxitropio. Após 15 e 30 minutos eram repetidos os testes (sempre 3 curvas de bom padrão por vez) e, depois, de 10 em 10 minutos, até que o VEF₁ não mais aumentasse. Era então feita a segunda aplicação e as curvas repetidas igualmente aos 15 e 30 minutos e, depois, de 10 em 10 minutos até nova estabilização do VEF₁. A terceira administração era feita com duas aplicações, e a quarta, com três. Considerando as doses como cumulativas, elas foram de 100, 200, 400 e 700 mcg.

Antes de cada administração do aerosol, mediam-se a pressão arterial e a frequência cardíaca. Durante o exame o paciente era interrogado, em cada etapa, sobre a existência de efeitos colaterais.

O VEF₁ considerado para cada dose foi o maior valor dentre os obtidos nas 3 curvas. Para o FEF₂₅₋₇₅ considerou-se a "melhor curva" ou a que apresentasse a maior soma CVF + VEF₁⁽¹³⁾. Os valores de FEF₂₅₋₇₅ sofreram correção para isovolume sempre que possível.

Para análise estatística dos dados obtidos, foi utilizado o teste "t" de Student para dados pareados em relação à situação imediatamente anterior.

Resultados

Os exames basais mostraram que todos os pacientes apresentavam obstrução brônquica de média a acentuada (Índice de Tiffeneau variando de 38 a 66% com média de 52,9%).

Na tabela 2 e na figura 2 observa-se que houve aumento da média de VEF₁ em relação à basal com a dose de 100 mcg de oxitropio: 1,49 para 1,66 litro (p < 0,001). A partir dessa dose não houve variação significativa. O

TABELA 2

Valores de VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ de todos os pacientes em estado basal e após as doses cumulativas de 100, 200, 400 e 700 mcg (VEF₁ em L e FEF₂₅₋₇₅ em L/S)

Pacientes	Basal		100 mcg		200 mcg		400 mcg		700 mcg	
	VEF ₁	FEF	VEF ₁	FEF	VEF ₁	FEF	VEF ₁	FEF	VEF ₁	FEF
1	0,93	0,26	0,82	0,20	0,92	0,32	0,95	0,28	0,96	0,35
2	1,34	0,84	1,50	0,88	1,56	0,97	1,65	1,08	1,67	1,10
3	1,92	0,91	2,13	1,64	2,19	1,46	2,17	1,45	2,25	1,77
4	2,18	1,46	2,64	1,96	2,69	1,96	2,69	2,03	2,62	1,92
5	2,08	0,80	2,55	1,38	2,46	1,42	2,39	1,22	2,46	1,37
6	2,18	1,23	2,64	1,98	2,80	2,28	2,64	1,98	2,83	1,98
7	1,40	1,01	1,09	0,50	1,09	0,32	1,27	0,61	1,25	0,45
8	0,77	0,23	0,91	0,35	0,78	0,24	0,75	0,22	0,62	0,15
9	1,25	0,37	1,43	0,53	1,16	0,30	0,98	0,21	0,89	0,15
10	0,82	0,26	0,90	0,30	1,03	0,35	0,80	0,23	0,53	0,27
X	1,49	0,74	1,66	0,97	1,67	0,96	1,63	0,93	1,61	1,95
DP	0,56	0,44	0,76	0,70	0,79	0,77	0,78	0,72	0,87	0,76

mesmo ocorreu em relação ao FEF_{25-75} .

Dois pacientes (pacientes 1 e 7) apresentaram diminuição do VEF_1 após a aplicação da primeira dose do medicamento. Os oito restantes apresentaram aumento do VEF_1 após a aplicação de 100 mcg de oxitrópio. Com a aplicação da segunda dose (200 mcg) houve queda do VEF_1 nos pacientes 5, 8 e 9. Cinco pacientes (3, 6, 8, 9 e 10) apresentaram diminuição e 2 (pacientes 4 e 5) não apresentaram alteração do VEF_1 com a dose de 400 mcg. Os pacientes 4, 7, 8, 9 e 10 apresentaram diminuição do VEF_1 com a última dose (700 mcg). O paciente 5 manteve o valor anterior de VEF_1 .

Os resultados relativos ao FEF_{25-75} foram similares.

Os pacientes 2, 4 e 8 queixaram-se do gosto amargo do medicamento. Não ocorreram variações significativas da pressão arterial e frequência cardíaca (tabela 3).

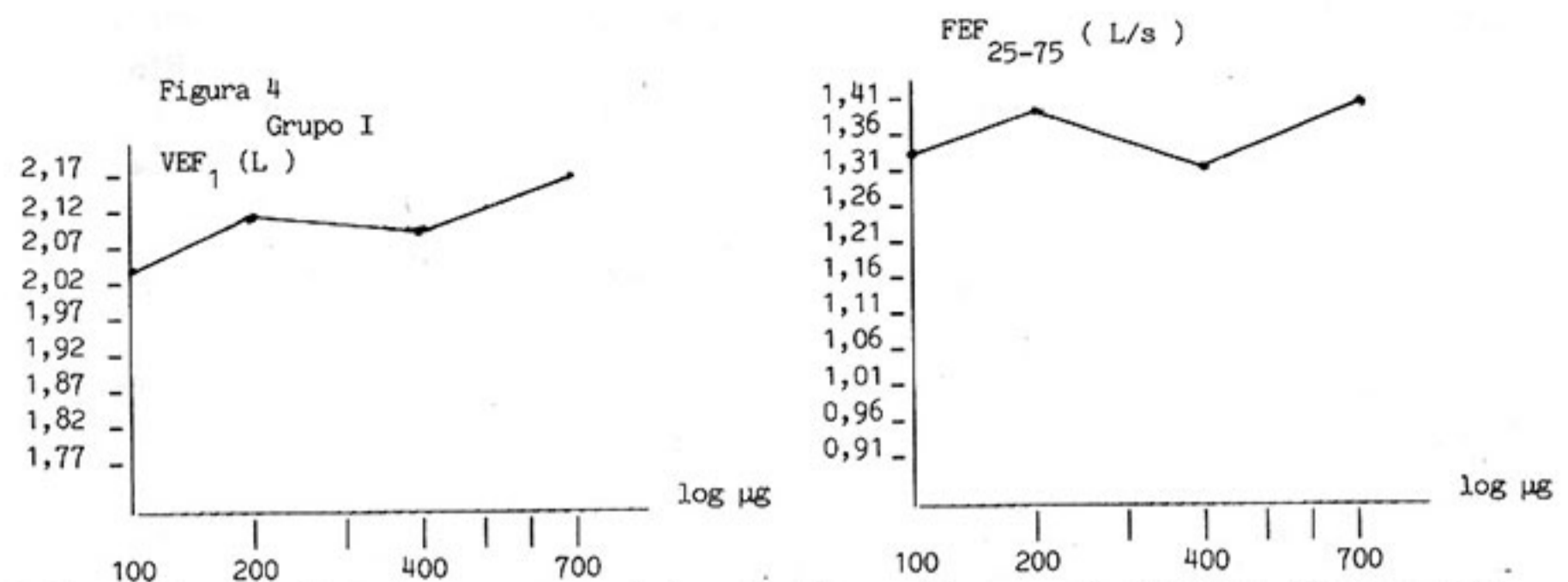


Fig. 4. Resultados do teste cumulativo do Grupo I (responsivos) em gráfico semilogarítmico. Apresentação dos dados como na fig. 2.

bem definidas. Por sua simplicidade, é facilmente realizado. Requer a utilização de um número pequeno de pacientes e, como é realizado em um só dia em cada indivíduo, evita as variações do calibre brônquico na asma. Permite uma estimativa acurada dos efeitos da medicação testada, assim como da melhor dose terapêutica. Baseia-se no fato de que o tempo entre

técnica cumulativa para o VEF_1 , CVF e para o "peak-flow", mas as diferenças só foram significativas para o VEF_1 . Sugeriu que as doses iniciais permitiriam uma maior penetração das doses subseqüentes. Mesmo assim, afirmam que seus achados não invalidam nenhuma técnica, apenas provam que elas não podem ser comparadas diretamente. Sugerem, ainda,

TABELA 3

Pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e efeitos colaterais com as várias doses de oxitrópio

Pacientes	Basal		100 mcg		200 mcg		400 mcg		700 mcg		Efeitos colaterais
	PA	FC	PA	FC	PA	FC	PA	FC	PA	FC	
1. LMPR	160/90	64	160/90	64	130/90	64	120/90	68	120/90	68	
2. JN	120/70	72	120/70	72	120/70	76	120/70	76	120/70	76	gosto amargo
3. LS	120/70	76	120/70	76	120/70	76	120/70	80	110/70	78	
4. CD	100/60	86	100/60	86	100/60	80	100/60	78	100/60	78	gosto amargo
5. JCP	110/80	68	110/80	72	110/80	72	110/80	78	110/70	80	—
6. SCV	120/80	82	120/80	82	120/70	86	120/70	82	120/70	82	—
7. AM	150/90	68	150/90	68	150/90	68	150/90	68	150/90	64	—
8. C	100/80	100	100/80	100	90/70	100	100/70	70	100/70	68	gosto amargo
9. E	160/110	60	160/110	60	160/110	64	160/110	64	160/100	60	—
10. VM	130/80	86	130/80	86	130/80	90	130/90	86	130/90	86	

Discussão

a) Dos métodos:

Quando realizamos provas com broncodilatadores em dias diferentes, sempre ocorre o problema da variação do calibre brônquico basal nesses dias, o que pode provocar distorções nos resultados. Shenfield e Paterson⁽²⁴⁾ desenvolveram um método de estudo de broncodilatadores através da utilização de doses cumulativas que apresenta algumas vantagens

as doses é tão pequeno que se pode considerar a primeira aplicação ainda atuante quando a última é realizada.

Foi sugerido por Bretton e Tattersfield⁽⁷⁾ que os resultados obtidos pela técnica de doses cumulativas seriam maiores que os obtidos pela técnica não-cumulativa. Esses autores, através de trabalho realizado comparando pela primeira vez as duas técnicas no mesmo grupo de indivíduos, utilizando um beta-agonista, concluíram que a resposta era maior com a

que pequenas doses do medicamento administrado em intervalos periódicos poderiam ser igualmente eficazes ou mais eficazes que uma grande dose única.

O "plateau" de ação do brometo de oxitrópio (isto é, o período em que sua ação é mantida em torno do pico, e a partir do qual começa a diminuir) está situado entre 30 minutos e 4 horas⁽¹⁸⁾. Neste estudo a dose máxima aplicada não ultrapassou este período em nenhum dos pacientes.

A abstinência prévia de broncodilatadores assegurou que esta resposta fosse atribuída exclusivamente ao brometo de oxitropio, evitando o efeito de somação e (ou) potencialização com outras drogas.

Todos os exames foram realizados à tarde, para evitar as variações importantes do calibre brônquico impostas pelo ritmo circadiano na parte da manhã.

A administração do medicamento, realização dos exames e cálculos pela mesma pessoa evitou que diferenças interpessoais influenciassem os resultados.

Um problema relativamente importante em qualquer estudo broncodilatador é a escolha do parâmetro utilizado como indicador. Peslin⁽¹⁹⁾ demonstrou que o VEF₁ é, de longe, o mais adequado pois, em decorrência de sua baixa variabilidade, apresenta a melhor relação sinal-ruído. Após o VEF₁, o FEF₂₅₋₇₅ apresenta-se também como bom indicador. São justamente esses dois parâmetros que utilizamos para teste broncodilatador.

período intercrítico, é necessário conhecermos as melhores condições de utilização da droga, inclusive sua dose.

Os pacientes apresentavam grau importante de obstrução no momento do exame, passíveis, portanto, de responder ao broncodilatador.

No momento do exame, alguns pacientes (pacientes 7, 8, 9 e 10) desenvolveram franca dispnéia com tiragem e sibilância intensa. Como o perfil de resposta foi nitidamente diferente nestes indivíduos, o grupo inicial foi subdividido em grupos I e II. O primeiro, constituído por asmáticos "fora de crise" (pacientes 1 a 6) e o segundo, por asmáticos que entraram em crise (pacientes 7 a 10).

c) Dos resultados

O grupo I corresponde aos pacientes responsivos e que mostraram, em seu conjunto, melhora dos dois parâmetros estudados após 100 mcg ($p < 0,05$), melhora essa que se mantém durante todo o tempo da observação, porém sem aumentos adicionais significativos (tabela 4 e figura 3).

bronquite crônica e aplicando doses de 100, 200 e 300 mcg concluem que a dose de 200 mcg é a melhor. Flohr e col.⁽⁸⁾, também em pacientes com DPOC, utilizando medida de resistência pulmonar total, não encontraram diferença entre os efeitos de 20 e 200 mcg. Peel e col.⁽¹⁸⁾, em 12 bronquíticos crônicos e estudando VEF₁, CVF e "peak-flow" concluem que até 400-600 mcg há efeito crescente da resposta broncodilatadora.

O estudo mais aproximado do nosso é o de Pounsford e col.⁽²¹⁾, pois foram selecionados 12 pacientes asmáticos para estudo com dose cumulativa (protocolo levemente diferente do nosso) até 600 mcg. O resultado faz concluir pela dose de 100 mcg, após a qual não ocorre adição de efeito broncodilatador. Este estudo, embora um pouco diferente do nosso, reforça os resultados que encontramos e confirma nossa conclusão, pois utiliza o mesmo tipo de paciente com metodologia semelhante à nossa.

O estudo individual dos pacientes do grupo I através das respectivas re-

TABELA 4

Médias (+ desvio padrão) de VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ nos grupos I e II, nas diversas condições do estudo (condições basais e após as doses cumulativas de 100, 200, 400 e 700 mcg)

	Basal		100 mcg		200 mcg		400 mcg		700 mcg	
	VEF ₁	FEF	VEF ₁	FEF	VEF ₁	FEF	VEF ₁	FEF	VEF ₁	FEF
Grupo I	1,77 +0,52	0,92 +0,41	2,04* +0,74	1,34* +0,69	2,10 +0,73	1,40 +0,70	2,09 +0,65	1,34 +0,65	2,13 +0,70	1,41 +0,62
Grupo II	1,06 +0,31	0,46 +0,37	1,08 +0,24	0,42 +0,11	1,01 +0,16	0,29 +0,53	0,95 +0,23	0,29 +0,14	0,82 +0,32	0,25 +0,14

* $P < 0,05$ em relação aos valores anteriores.

Grupo I — pacientes responsivos

Grupo II — pacientes não responsivos.

b) Da amostra

Como já exposto em Material e Métodos, a população estudada consistiu de pacientes asmáticos. Esta amostra foi relativamente homogênea, o que torna mais fácil a avaliação dos resultados. Os pacientes eram todos jovens, em 90% dos casos portadores de asma extrínseca, e em 100% dos casos não tabagistas. Com este último fator, excluiu-se a diminuição do calibre brônquico provocado pelo fumo.

Ao contrário de Frith e col.⁽⁹⁾, escolhemos os pacientes "menos responsivos". Na verdade, a preferência por pacientes asmáticos prende-se ao fato de que, existindo uma proposta de utilização de anticolinérgicos no seu

A relação dose-resposta é melhor analisada em gráfico semilogarítmico. Na figura 4, fica bem claro que, após a resposta aos 100 mcg, há pequenas variações dos valores de VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ com as doses adicionais, porém sem modificar claramente um platô que corresponde ao mesmo nível alcançado com 100 mcg.

Poderíamos, então, estabelecer a dose de 100 mcg (uma aplicação) como a que apresenta melhor relação dose-efeito, nas condições do nosso estudo.

Poucos estudos visando à determinação da dose do oxitropio têm sido publicados e, na maioria, utilizando pacientes com DPOC. Assim, Frith e col.⁽⁹⁾, testando 24 homens com

lações dose-resposta (figura 5) mostra grande variação. Essa constatação está na mesma linha de muitos estudos^(2,6,22) que indicam diferença individual significativa do componente colinérgico na broncoconstrição. Entre os nossos casos, poderíamos destacar o caso 2 que parece ter resposta crescente até 400 mcg. Os pacientes 3, 4 e 6 têm boa resposta a 100 mcg e um pequeno acréscimo com a dose total de 200 mcg. O paciente 5 melhora com 100 mcg e mostra leve diminuição do valor de VEF₁ nas outras etapas do teste. Finalmente, o caso número 1, que é o menos típico, diminui os valores de VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ com 100 mcg, recuperando-se com as outras doses. Este último paciente foi o

Figura 5
Grupo I

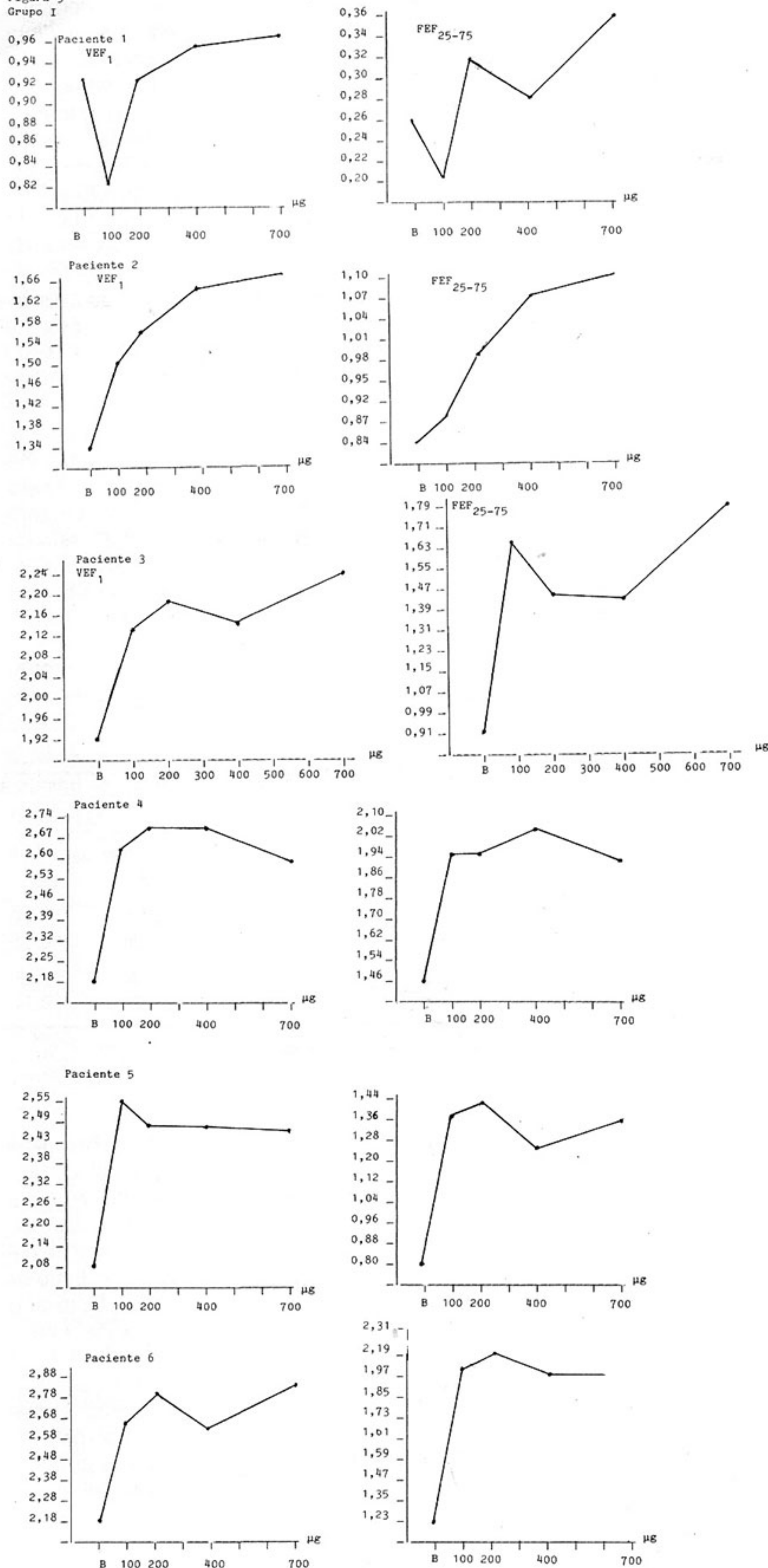


Fig. 5. Resultados individuais dos componentes do Grupo I (responsivos): pacientes 1 a 6. Apresentação dos dados como na fig. 2.

que apresentou os menores valores basais do Grupo I.

Essa análise individual mostra que a resposta é diferente de indivíduo para indivíduo. No entanto, como grupo e na impossibilidade de testar todos os asmáticos, nossa investigação indica a dose de 100 mcg como a mais adequada.

No grupo II, temos uma situação peculiar em que, durante o teste, desenvolveu-se broncoespasmo clinicamente demonstrável. O estudo dos resultados desse grupo (tabela 4 e figuras 6 e 7) mostra melhora dos valores de VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ (embora não significativa) com 100 mcg e, a seguir, queda progressiva e pronunciada com a continuação do teste, de tal forma que há evidente broncoconstrição no exame correspondente a 700 mcg.

A primeira observação prende-se ao fato de que esses pacientes (7, 8, 9, 10) são os que começaram o teste com os menores valores de VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅, correspondendo a menor calibre brônquico (tabela 4 e figura 8). Assim, possivelmente, esses casos apresentavam maior potencial hiperreativo frente a um estímulo broncoconstritor. Valores de VEF₁ semelhantes a esses do grupo II, verificamos, no grupo I, apenas no paciente número 1, que é justamente o que apresentou perfil nitidamente diferente dos outros asmáticos de seu grupo, com diminuição do calibre brônquico após a dose de 100 mcg.

Para explicar esse broncoespasmo no grupo II, várias hipóteses podem ser levantadas:

(a) Existência de ação farmacológica diferente do oxitrópio nesses pacientes que entraram em crise. Isto não deve ser verdadeiro, pois se verifica efeito broncodilatador inicial (exceto no número 7) e não se espera a ocorrência de efeitos diversos da mesma medicação no mesmo paciente com doses diferentes.

(b) A penetração das partículas do medicamento na árvore respiratória poderia funcionar como fator desencadeante de broncoespasmo. Caso essa possibilidade fosse verdadeira, a proporção de tais casos seria semelhante em qualquer estudo realizado. Em testes semelhantes com salbutamol, a ocorrência de diminuição do VEF₁ é bem menor e menos intensa do que neste estudo em que foi de 40% dos casos (dados pessoais não publicados).

(c) A causa do desenvolvimento de broncoespasmo nesses pacientes poderia ser o próprio método, através da repetição de manobras de expiração forçada em curtos intervalos de tempo em pacientes com calibre brônquico inicial já diminuído. Sabe-se que a hiperventilação e o esforço expiratório podem desencadear broncoespasmo pelo estímulo de receptores irritativos interepiteliais. Talvez devido ao efeito broncodilatador pouco potente, doses mais elevadas de oxitrópio não tenham podido superar o reflexo constritor, fato que, em estudos semelhantes com beta-2-adrenérgicos, só é observado em pequeno número de casos.

Ficamos assim, como causa mais plausível do broncoespasmo do grupo II, a própria técnica empregada.

No tocante à intensidade da broncodilatação provocada pelo oxitrópio, é bom lembrar que mesmo no grupo I de pacientes "responsivos" foi de 15% para o VEF₁ após 100 mcg e 46% para o FEF₂₅₋₇₅ para a mesma dose, que são valores discretos se comparados com a potência dos adrenérgicos.

Não observamos variação significativa da pressão arterial e da frequência cardíaca durante todo o teste. Em todas as etapas a única queixa foi de "gosto amargo" (três pacientes) sem qualquer outra referência negativa.

d) Conclusões

Dos dados obtidos no presente estudo pode-se inferir que:

- a melhor relação dose-efeito em pacientes asmáticos é conseguida com 100 mcg de oxitrópio;
- a ação broncodilatadora do oxitrópio não é muito pronunciada;
- se a utilização do oxitrópio em pacientes asmáticos implicar em estudo funcional com realização de vários e freqüentes esforços de expiração forçada, pode ocorrer agravamento do broncoespasmo em percentual considerável de pacientes;
- até o limite de 700 mcg de oxitrópio, por via inalatória, não se observam efeitos colaterais dependentes de variação da pressão arterial e da frequência cardíaca. A única queixa (de alguns pacientes) é do "gosto amargo" do medicamento.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Maria Andréa Andrade pela confecção das figuras e a Lucia C. Costa pelo preparo dos originais.

Figura 6
Grupo II

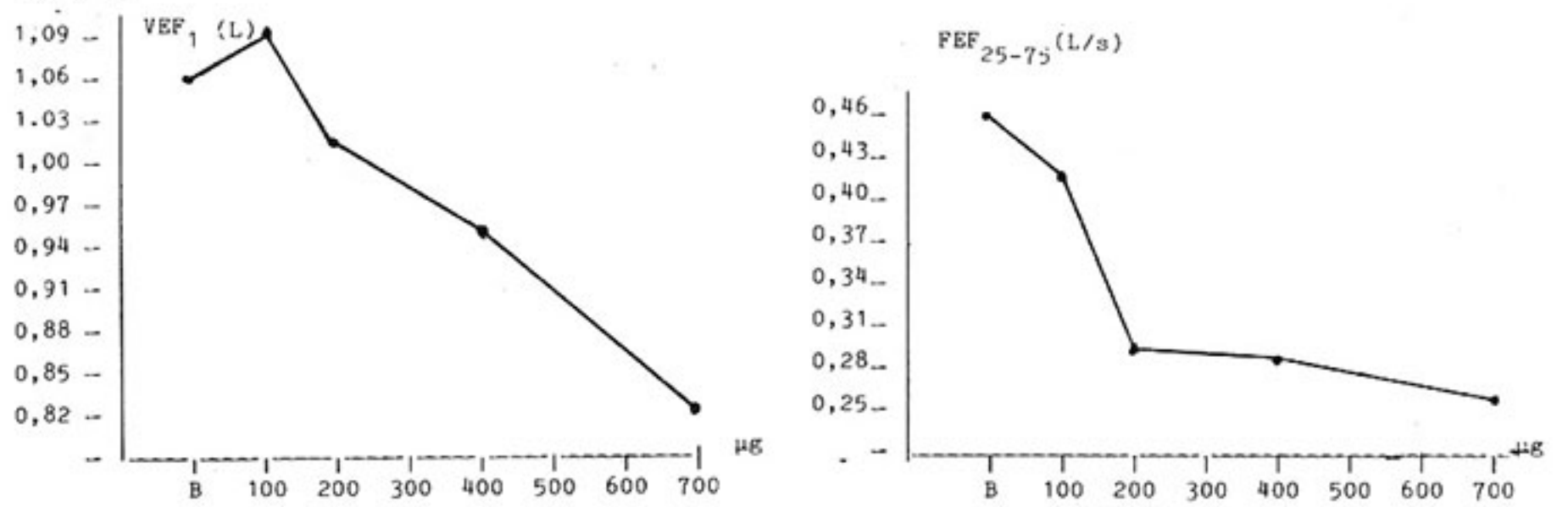


Fig. 6. Resultados do teste cumulativo do Grupo II (não responsivos, com desenvolvimento de broncoespasmo). Apresentações dos dados como na fig. 2.

Figura 7
Grupo II

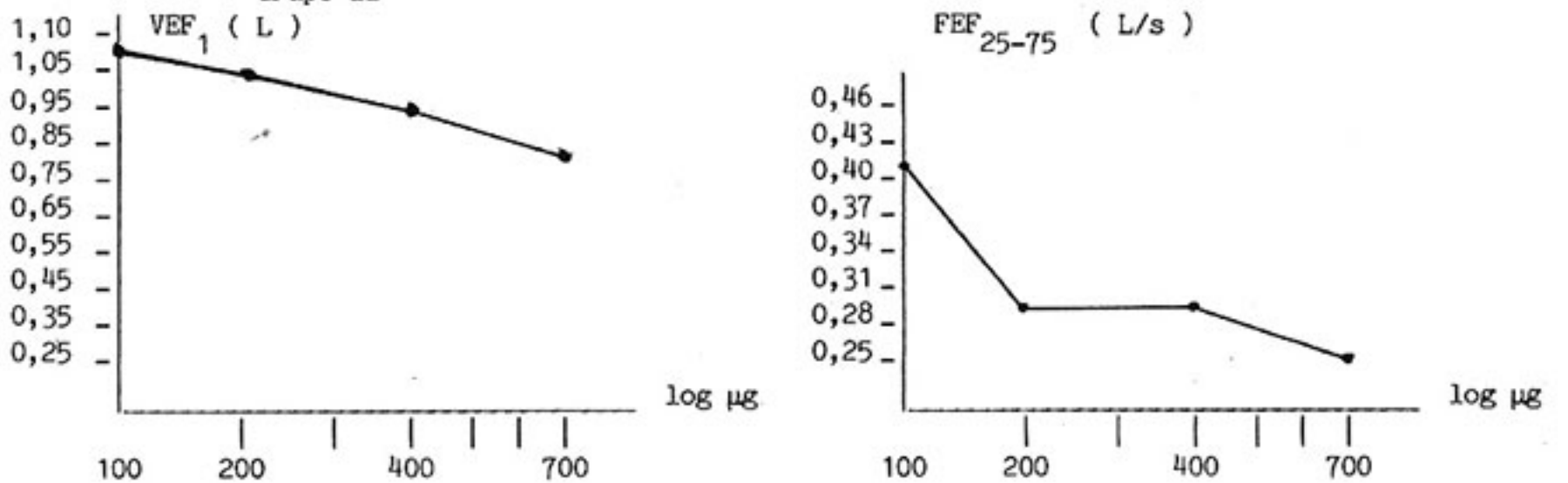
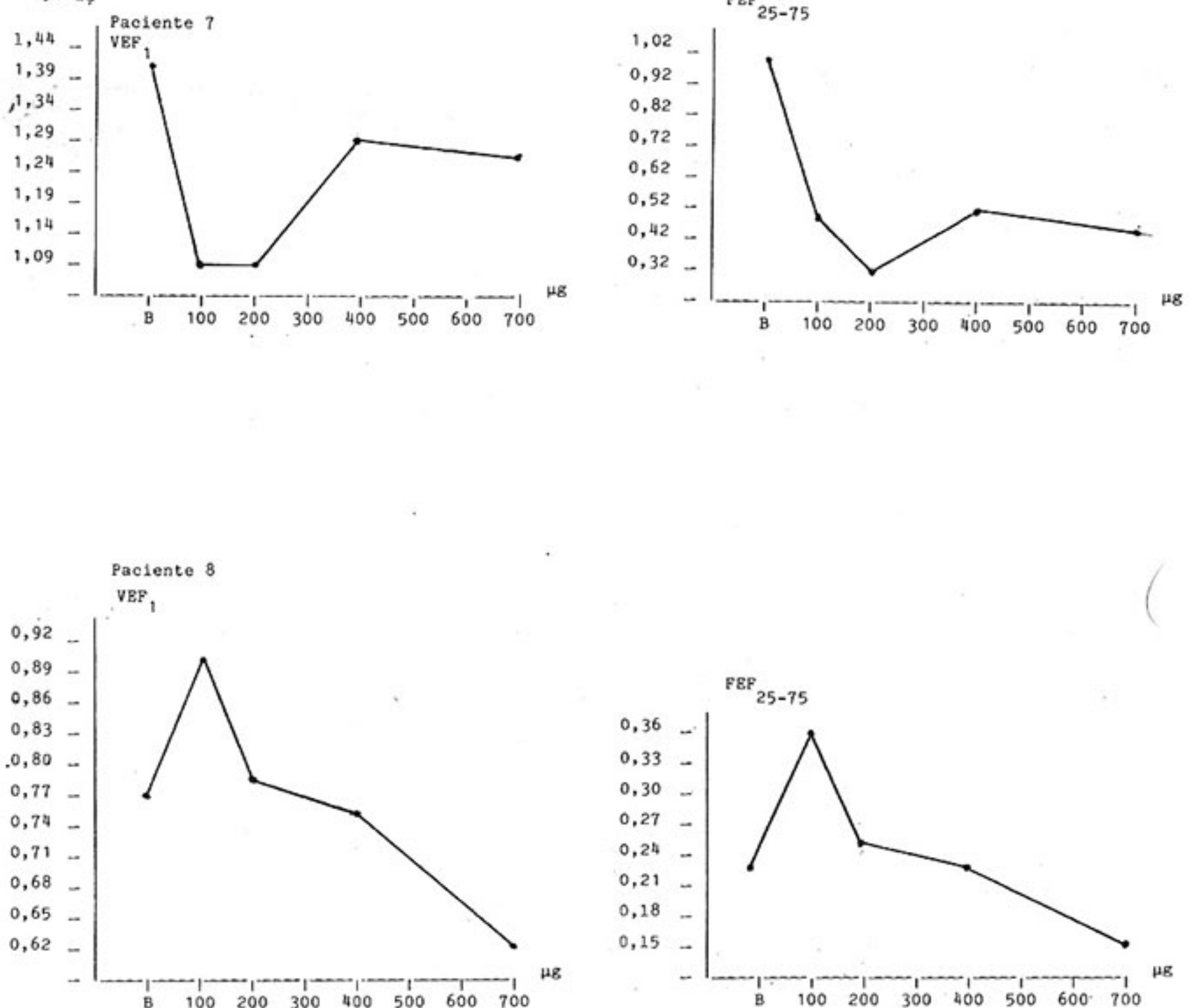


Fig. 7. Resultados do teste cumulativo do Grupo II (não responsivos, com desenvolvimento de broncoespasmo). Apresentação dos dados como na fig. 2

Figura 8
Grupo II



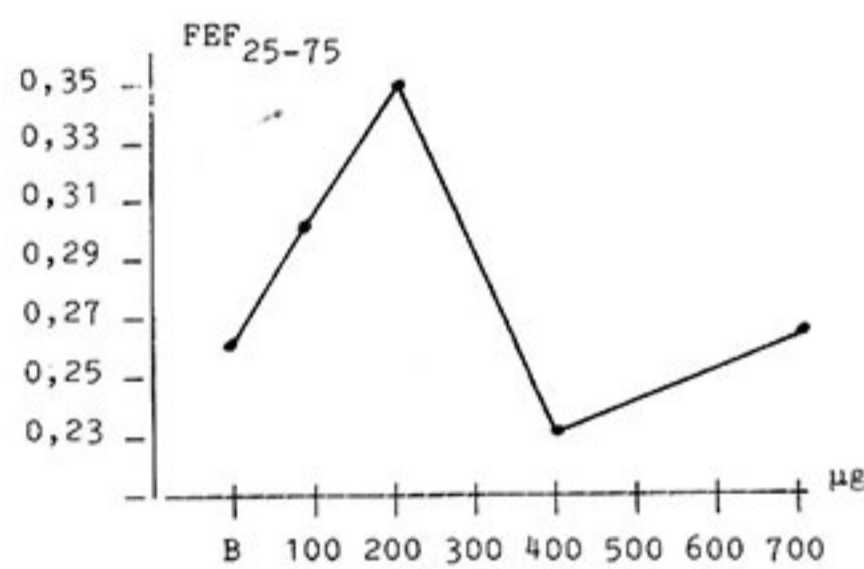
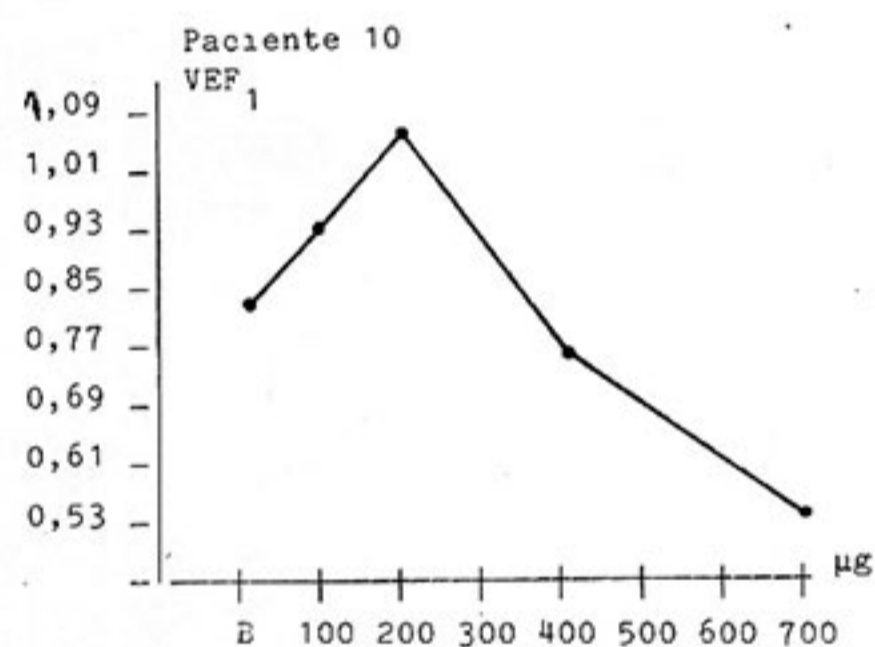
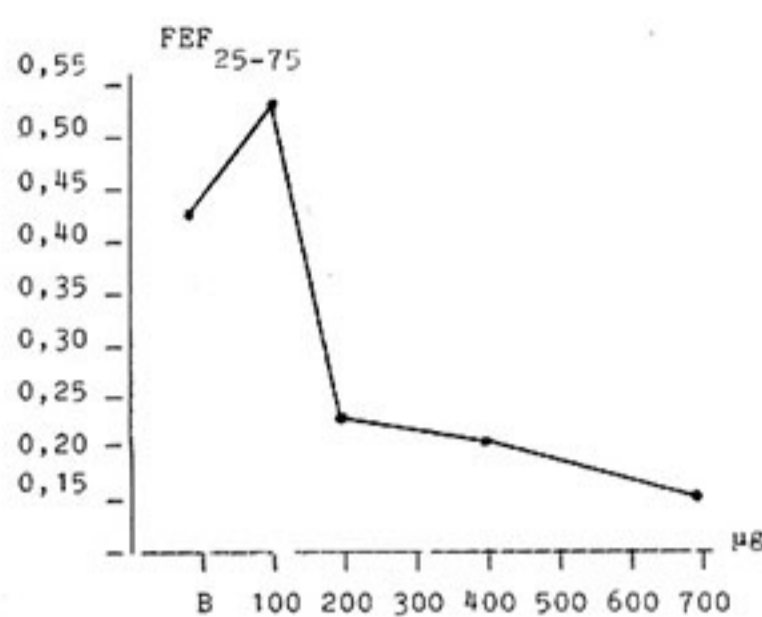
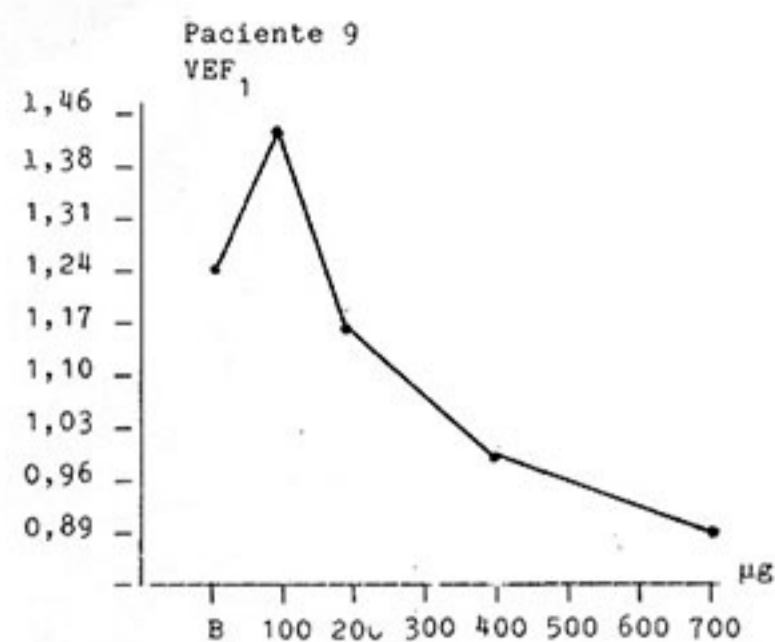


Fig. 8. Resultados individuais dos componentes do Grupo II (não responsivos, com desenvolvimento de broncospasmo): pacientes 7 a 10. Apresentação dos dados como na fig. 2.

Referências bibliográficas

1. American Thoracic Society: Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the American Thoracic Society on diagnostic standards for non tuberculous respiratory diseases. Am. Rev. Resp. Dis., 85: 762-768, 1962.
2. Ariano, R.; Giacca, S.: Variazioni della sensibilità individuale all' effetto broncodilatatore dei farmaci beta-2-adrenergici e anticolinergici. Min. Pneum. 20: 141-147, 1981.
3. Baigelman, W. Chodosh, S.: Bronchodilator action of the anticholinergic drug ipratropium bromide (Sch 1000), as an aerosol in chronic bronchitis and asthma. Chest, 71: 324-330, 1977.
4. Bauer, R.: Zur pharmakologie des bronchospasmolytikums oxitropiumbromid. Arznein. Forsch., 35: 435-440, 1985.
5. Boushey, H. A.; Holtzman, M. J.; Sheller, J. R.; Nadel, J. A.: Bronchial hiperreactivity. Am. Rev. Respir. Dis., 121: 389-413, 1980.
6. Boushey, H. A.: Role of the vagus nerves in bronchoconstriction in hu-

- mans. Chest, 87 (supl.): 197s-201s, 1985.
7. Britton, J.; Tattersfield, A.: Comparison of cumulative and non cumulative techniques to measure dose-response curves for beta agonists in patients with asthma. Thorax, 39: 597-599, 1984.
8. Flohr, E.; Bischoff, K. O.: Oxitropium bromide, a new anticholinergic drug, in a dose-response and placebo comparison in obstructive airway diseases. Respiration, 38: 98-104, 1979.
9. Frith, M. B.; Jenner, R. N.; Dangerfield, R. N.: Oxitropium bromide; a dose-response and time-response study of a new anticholinergic bronchodilator drug. Chest, 89: 249-253, 1986.
10. Gross, N. J.; Skorodin, M. S.: Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. Am. Rev. Respir. Dis., 129: 856-870, 1984.
11. Herxheimer, H.: Atropine cigarettes in asthma and emphysema. British Medical Journal, 15: 167-171, 1959.
12. Jansen, J. M.; Plotkowski, L. M.; Rocha, R. O.; Oliveira, M. R.: Efeito broncodilatador do brometo de ipratrópio na asma extrínseca. J. Pneumol. 10: 158-164, 1983.

13. Kanner, R. E.; Morris, A. H.: Clinical pulmonary function testing — International Thoracic Society, Salt Lake City, 1975.
14. Laitinen, L. A.; Poppins, H.; Haahtela, T.: Comparison of ipratropium bromide and salbutamol in a long-term trial in asthmatic and bronchitic patients in a cold climate. Scand. J. Resp. Dis., 163 Suppl. 103: 163-169, 1979.
15. Minette, A. Marq, M.: Oxitropium bromide (Ba 253), an advance in the field of anticholinergic bronchodilating treatments. Preliminary results. Rev. de l'Institut d'Hygiene des Mines, 34: 115-123, 1979.
16. Oliveira, J. C. A.: Avaliação clínica e implicações fisiopatológicas pulmonares decorrentes do uso de um broncodilatador anticolinérgico — o brometo de ipratrópio — Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina, 1984.
17. Peel, E. T.; Anderson, G.; Cheong, B.; Broderick, N.: A comparison of oxitropium bromide and ipratropium bromide in asthma. Eur. J. Respir. Dis., 65: 106-108, 1984.
18. Peel, E. Anderson, G.: A dose response study of oxitropium bromide in chronic bronchitis. Thorax, 39: 453-456, 1984.
19. Peslin, R.: Index d'expiration forcée, signal et bruit (Editorial). Bull. Europ. Physiopath. Resp. 18: 679-685, 1982.
20. Petrie, G. R.; Palmer, K. N. V.: Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. Br. Med. J., 1: 430-435, 1975.
21. Pounsford, J. C.; Fuller, R. W.; Saunders, K. B.: A cumulative dose response study of oxitropium bromide (Ba 253) in asthmatics. Eur. J. Resp. Dis., 64 (Supl) 128: 536-539, 1983.
22. Scgultze, Werninghaus, G.: Anticholinergic versus beta-2-adrenergic therapy in allergic airways obstruction. Respiration, 41: 239-247, 1981.
23. Shelley, J. H.: Ba 253, investigational brochure — Boehringer, Berkshire, 1975.
24. Shenfield, G. M.; Paterson, J. W.: Clinical assesment of bronchodilator drugs delivered by aerosol. Thorax, 28: 124-128, 1973.
25. Vakil, D. V.; Ayomamitis, A.; Nizami, P. M.: Use of ipratropium aerosol in the long-term management of asthma. J. Asthma, 22: 165-170, 1985.