Estudo comparativo entre uma amostra de asmáticos ambulatoriais em uso corticóides e outra sem corticóides

Alfred Lemle[2], Ronaldo Nascentes da Silva[3], Ricardo Dunker[4], Nilda Maria Mattos de Sant'Anna[5], Gilvan Renato Muzy de Souza[6], Alexandre Pinto Cardoso[7], Alfeu Tavares França[8], Carlos Flavio de Almeida Fraga[9], Newton Manhães Bethlem[10]

1. Trabalho do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e dos Serviços de Pnemologia e Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho — Universidade Federal do Rio de Janeiro — Av. Brig. Trompowsky, s/n.º
2. Professor Titular, Diretor da Divisão Médica.
3. Médico do Serviço de Pnemologia.
4. Ex-Residente do Serviço de Anestesiologia.
5. Médica do Instituto de Tisiologia e Pneumologia da UFRJ.
6. Professor Adjunto, Chefe do Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar.
7. Professor Adjunto, Chefe do Setor de Endoscopia.
8. Professor Titular, Coordenador do Curso de Aperfeiçoamento de Imunologia Clínica.
9. Professor Titular.
10. Professor Emérito da UFRJ, Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Endereço para correspondência: Alfred Lemle. Rua Fadel Fadel, 20, ap. 1402. 22430 Rio de Janeiro. RJ.

Pulmão-RJ I; 83 86, 1991.

Resumo

Não há muitos trabalhos publicados sobre o perfil clínico, laboratorial e terapêutico dos asmáticos em período intercrítico e em tratamento ambulatorial. Os artigos focalizam mais os problemas de etiopatogenia, fisiopatologia e tratamento das crises, limitando-se a fazer recomendações sobre a conduta no período intercrítico. Esta circunstância dificulta o entendimento de diversos problemas no tratamento ambulatorial da asma, em particular o das causas de falhas terapêuticas.

Neste estudo, são comparadas algumas características clínicas e laboratoriais de um grupo de asmáticos ambulatoriais em uso de corticóides (CC) com as de outro, antropologicamente semelhante, sem corticóides (SC), com o objetivo de avaliar se foram obedecidos os critérios na indicação dessas drogas.

Verificou-se associação significativa entre a severidade da asma e também a presença de sinais de DPOC e o uso de corticóides. Por outro lado, as médias de VEF_1, VEF_1/CVF e FEF_{25-75} foram significativamente mais baixas no grupo CC. Concluímos que na presente amostra a indicação dos corticóides pareceu ter obedecido critérios de severidade do quadro.

Summary

Published studies of the clinical and laboratory spectrum of outpatient asthmatics who are in the intercritical periods are scarce. This causes difficulty to our understanding some of the problems which occur in the ambulatory care of asthmatics, particularly the causes of therapeutic failures. In this paper some clinical and laboratory characteristics of a group of outpatients asthmatics who used different forms of corticosteroids (CC) are compared to those of another group, anthropologically similar to CC, who did not use steroids (SC). the purpose was to investigate if the indication of corticosteroids had followed established criteria.

A significant association between the severity of the disease as well as the presence of COPD manifestations and the use of corticosteroids was found. Also the means of the FEV_1, FEV_1/FVC and FEF_{25-75} were significantly lower in the CC group. These findings suggest that, in this series, steroids were being given according to the criterium of severity of asthma.

TABELA 1

Dados antropológicos e sociais de 18 asmáticos ambulatoriais em uso de corticóides e de 25 asmáticos ambulatoriais sem corticóides

	Com corticóide	Sem corticóide	P
	M 5 (27,7%) F 13 (72,3%)	M 8 (32%) F 17 (68%)	>0,05
Idade	X+ 37,0 + 17,0 (13 — 75)°	X+ 34,7 + 12,9 (18 — 51)°	>0,05
Naturalidade	RJ 11 Outros 7	RJ 15 NE 7 Outros 3	
Ocupações	Operários 2 Serviços 10 Superior 4 S. inf. 2	Operários 4 Serviços 13 Superior 7 S. inf. 1	
Tabagismo	Fum. + Ex 3 (16,6%) N. Fum 15 (83,4%)	Fum + Ex 10 (40%) N. Fum 15 (60%)	>0,05

Média * Extremos das idades

TABELA 2

Algumas características clínicas e laboratoriais de 18 asmáticos ambulatoriais em uso de corticóides e de 25 asmáticos ambulatoriais sem corticóides

	Com corticóide	Sem corticóide	P
Antecedentes atópicos pessoais	16 (88,9%)	19+ (79,1%)	>0,05
Antecedentes atópicos familiares	8 (44,4%)	13° (56,5%)	>0,05
Extrínsecos	14 (77,7%)	22 (88%)	>0,05
Leves	2 (11,1%)	13 (52%)	
Moderados	5 (27,7%)	10 (40%)	<0,05
Severos	11 (61,1%)	2 (8%)	
Testes cutâneos positivos	14° (87,5%)	22 (100%)°	>0,05
Associação com DPOC	7 (38,8%)	2 (8%)	<0,05

+ Sem informação: 1. ° Sem informação: 2. ° Sem informação: 3.

Introdução

Embora a literatura médica seja rica em trabalhos sobre a etiopatogenia e a fisiopatologia da asma brônquica, bem como sobre o tratamento das crises, são poucos os estudos publicados sobre a experiência ambulatorial no período intercrítico. Os artigos se limitam a fazer recomendações sobre a conduta nesse período, sem relatar experiências ocorridas.

Em nossa instituição, temo-nos preocupado há muitos anos com essa fase do tratamento[7,10], em particular com a elevada proporção de falhas terapêuticas[1]. A análise dessas falhas sugeriu importante influência da insuficiente relação médico-paciente como fator de insucesso terapêutico[1]. A revisão de novos prontuários de asmáticos[10] ambulatoriais de nossos serviços, sugere que haja elevada proporção de pacientes que se medicam de forma irregular.

O presente estudo visa analisar um terceiro fator — o uso de corticóides. O estudo dos prontuários de 43 asmáticos dos ambulatórios do HUCFF, tomados ao acaso, mostraram que 41,8% usavam corticóides, além de broncodilatadores e outros medicamentos. O objetivo do presente trabalho é comparar essa subamostra com a dos doentes que não usaram corticóides, para investigar se houve critérios para a indicação dessas drogas.

Casuística e metodologia

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 43 asmáticos, tomados aleatoriamente, dentre os que se achavam em tratamento nos ambulatórios dos Serviços de Pneumologia e Imunologia do HUCFF, no período compreendido entre 1980 e 1985.

TABELA 3

Comparação das médias dos resultados das principais provas de função pulmonar de um grupo de asmáticos ambulatoriais em uso de corticóides e outro sem corticosticóides

Provas	Com corticóides	Sem corticóides	P
	n	n	
CVF	59,8 + 19,0 — 18	72,0 + 19,8 — 23	>0,05
VEF_1	39,8 + 23,2 — 18	56,4 + 24,7 — 23	<0,05
ΔVEF_1	44,5 + 33,3 — 18	36,9 + 29,0 — 22	>0,05
VEF_1/CVF	49,2 + 12,4 — 18	60,3 + 17,7 — 23	<0,01
FEF_{25-75}	18,3 + 15,9 — 17	31,6 + 26,5 — 23	<0,05
PaO_2	78,8 + 9,3 — 17	80,3 + 11,2 — 22	>0,05

CVF — Capacidade Vital Forçada, % do teórico; VEF_1 — Volume Expiratório Forçado do 1.º Segundo, % do teórico; ΔVEF_1 — Variação do VEF_1 após aerossol de Salbutamol, % do valor basal; FEF_{25-75} — Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 27% da CVF, % do teórico; PaO_2 — Pressão parcial do oxigênio no sangue arterial, mmHg.

Os prontuários foram distribuídos em 2 grupos: um formado por pacientes que além de outros medicamentos, usavam regularmente corticóides (CC) e outro de doentes que não os empregavam (SC). Foram empregados corticóides orais (prednisona) e inalados (beclometasona).

Treze doentes usavam apenas prednisona, 3 apenas beclometasona e 2 ambas as drogas.

Foram considerados alguns dados clínicos (tabelas 1 e 2), os resultados dos testes cutâneos de hipersensibilidade (tabela 2) e os das provas de função pulmonar (tabela 3). Foram considerados extrínsecos os pacientes com atopia comprovada (antecedentes pessoais e familiares e testes cutâneos positivos) e intrínsecos os demais. Não houve casos com asma extrínseca não atópica. Quanto à severidade da asma, os casos foram classificados segundo critérios clínicos, de qualidade de vida e forma de tratamento[7].

Resumidamente, na forma leve os indivíduos têm vida normal, com discreto sintomas, aliviados espontaneamente ou por broncodilatadores empregados eventualmente. Em circunstâncias excepcionais, bem definidas (infecções respiratórias, traumas emocionais intensos, exposição maciça a alérgenos identificados) podem ocorrer crises mais severas. Na forma moderada a atividade continua habitual, porém exigindo esforço. Há necessidade de tratamento contínuo durante longos períodos. As crises são periódicas, podendo necessitar de auxílio médico ou paramédico. Na forma severa o doente é parcial ou totalmente incapaz de exercer normalmente suas atividades, achando-se com freqüência confinado á residência por muitas horas ou mesmo dias. Há necessidade de atendimento freqüente, podendo ocorrer internações periódicas. Os testes cutâneos para identificar uma hipersensibilidade do tipo imediato foram executados por via intradérmica ou por puntura, na face ulnar dos antebraços (próximos às flexuras). Nos testes intradérmicos foram utilizadas as seguintes concentrações dos extratos antigênicos; poeira domiciliar — 1:100; Dermatophagoides pteronyssinus — 1:100; mistura de fungos do ar — 1:100. Por puntura foram utilizados os dois primeiros antígenos na concentração de 1:500 PNU/ml. Para o

controle positivo e negativo, usaram-se cloridrato de histamina a 1 mg/ml e solução salina tamponada, respectivamente. Os resultados foram classificados de acordo como tamanho da pápula: de 1 a 5 mm —1+; de 6 a 10 mm —2+; de 11 a 15 mm —3+; acima de 15 mm —4+. Os testes com antígenos de Aspergillus fumigatus foram executados apenas nos paciêntes com asma brônquica severa. Os anti-histamínicos ou outras drogas que interferem com os resultados dos testes foram afastados 96 horas antes.

Os exame espirográficos foram realizados em espirógrafos de campânula, de características e desempenho semelhantes (Pulmonet, Godart, Utrecht, e Sp2, Medicor, Budapest). Foram feitas manobras espirográficas em número sufciente para a obtenção de pelo menos três curvas aceitáveis: impressão de esforço máximo à inspeção do paciente e dos traçados, ausência de irregularidades nestes, Capacidade Vital Forçada (CVF) diferindo em menos de 5% entre si. Foram computados, além da CVF, o Volume Expiratório Forçado no 1.º Segundo (VEF_1) e sua relação com a CVF, e o Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75}). Foram utilizados os maiores valores da CVF e do VEF_1, mesmo que obtidos de curvas diferentes, e o FEF_{25-75} foi calculado na curva com a maior soma CVF + VEF_1. Todos os valores foram corrigidos para BTPS e comparados com teóricos obtidos a partir das equações de Morris et al.[8] Foram considerados normais os valores acima de 80% dos teóricos previstos para a CVF, acima de 75% em valor absoluto para a relação VEF_1/CVF e acima de 65% do teórico previsto para o FEF_{25-75}. A prova broncodilatadora foi feita mediante a nebulização de uma solução de 0,4 cc de salbutamol a 0,5% em 1,6 cc de soro fisiológico. Consideramos positivos os aumentos superiores a 15% nos diversos parâmetros espirográficos. A hemogasometria arterial foi determinada em sangue colhido da artéria umeral e examinado com os eletródios de Severinghaus e Clark, nos equipamentos MK1 e MK2 da radiometer (Copenhagen, Dinamarca). Todas as determinações foram feitas em duplicata.

A comparação das médias foi feita pelo teste de Student e o estudo da associação entre o uso ou não de corticóides com as demais variáveis pelo teste do Qui quadrado. Algumas proporções foram comparadas pelo teste da comparação das proporções[3]. Onde não está referido, o nível de significância usado foi 5%.

Resultados

A tabela 1 apresenta os dados antropológicos e sociais dos 2 grupos. Houve predomínio do sexo feminino nos dois grupos; embora a diferença de proporções fosse significativa no grupo CC, não chegou a se configurar associação significativa entre o sexo e o uso de corticóides. Não houve diferença significativa entre as médias das idades. A distribuição dos dois grupos segundo a naturalidade e as ocupações não mostrou diferenças importantes. A proporção de fumantes e ex-fumantes foi significativamente menor que a de não fumantes no grupo CC, mas não se configurou associação significativa entre o tabagismo e o uso de corticóides.

A tabela 2 mostra algumas carcteristicas clínicas e laboratoriais dos 2 grupos.

As diferenças entre as proporções de forma extrínsecas e as de portadores de antecedentes pessoais e familiares de atopia nos dois grupos não chegaram a configurar associação significativa entre esses parâmetros e o uso de corticóides, o mesmo ocorrendo em relação à positividade dos testes cutâneos de hipersensibilidade.

Houve, no entanto, associação entre a severidade da asma e a associação com DPOC e uso de corticóides — no grupo CC essas proporções foram significativamente maiores que nos grupos SC.

A tabela 3 contém os dados relativos às provas de função pulmonar. As médias dos resultados dos testes espirográficos pré-broncodilatação foram mais baixas no grupo CC, e as diferenças atingiram nível estatisticamente significativo para VEF_1, VEF_1/CVF e FEF_{25-75}.

A média da CVF foi também mais baixa no grupo CC, mas a diferença não atingiu nível de significação estatística. As médias da PaO_2 foram semelhantes.

O aumento do VEF_1 após a administração do aerossol broncodilatador teve média maior no grupo CC, porém sem atingir nível significativo.

Discussão

A literatura tem dado ênfase a temas ligados à fisiopatologia e ao tratamento das crises na asma brônquica, havendo carência de publicações sobre o período intercrítico. Essa priorização dos estudos sobre tratamento da crise transparece bem em recente e importante revisão[4]. Temos procurado estudar os problemas ligados à classificação clínica[7], às causas de falhas terapêuticas[1] e ao perfil clínico- laboratorial[10] dos asmáticos ambulatoriais.

As falhas terapêuticas assumem particular importância, podendo ser expressas em termos de ausência de melhora da qualidade de vida[1] ou de persistente aumento de morbidade e mortalidade[9]. O estudo minucioso das causas dessas falhas se reveste da maior importância. Entre nós, pudemos identificar a deficiência da relação médico paciente[1] e a irregularidade no uso da medicação prescrita como causas prováveis. Contudo, a prescrição inadequada de certos medicamentos não pode deixar de ser investigada, principalmente a dos corticóides.

Atualmente, a indicação dos corticóides no tratamento do período intercrítico da asma brônquica está sendo revisto em face da constatação da importância da inflamação brônquica para o aumento da hiperreatividade brônquica. Modelos experimentais vêm comprovando a grande participação de fenômenos inflamatórios na modulação e até na gênese da hiperreatividade brônquica. Os mecanismos responsáveis por essa intenção ainda não foram bem identificados[11], mas já foi demonstrado que o uso regular de corticóides[13], e da beclometasona inalada em particular[5], está associado à redução da hiperreatividade brônquica. Recentemente, Juniper et al, em estudo memorável, demonstraram que o uso prolongado de Budesonide, outro corticóide inalado, reduz significativamente a hiperreatividade brônquica, podendo até levá-la a níveis normais[6].

Essas constatações certamente muito ampliarão as indicações para o uso regular e a longo prazo dos corticóides inalados.

Entre nós, porém, essa evolução terapêutica encontrará alguns obstáculo. O custo da medicação e a necessidade de disciplina nos horários e de destreza psicomotora para o uso cor-

reto do nebulímetro tornarão os corticóides inalados impraticáveis para uma grande faixa de nossa população. Esta dependerá ainda dos corticóides administrados por via sistêmica, principalmente a oral. Persistirão, portanto, os riscos dos efeitos colaterais, mantendo-se portanto, relevante o estudo das indicações corretas dessas drogas.

Alguns critérios têm sido propostos para a indicação do uso de corticóides orais no período intercritico. O mais abrangente refere-se à introdução da medicação quando falham as demais medidas, desde que regularmente utilizadas. Alguns critérios mais específicos têm sido propostos, particularmente o que indicaria as drogas nos casos com resposta broncodilatadora mais intansa[13].

O objetivo do presente estudo foi avaliar se estavam sendo seguidos os critérios na indicação dos corticóides numa amostra de asmáticos dos ambulatórios de Pneumologia e Imunologia de nossa instituição. Cerca de 45% de nossos doentes usam corticóides regularmente[2]. No presente estudo, foram examinados prontuários de uma subamostra de 43 doentes, escolhido ao acaso, dos quais 18 (41,8%) usavam corticóides regularmente e 25 não (58,2%). Os resultados parecem mostrar que, neste universo amostral os critérios estavam sendo seguidos. Clinicamente houve associação entre a proporção de formas severas e também a de formas associadas com a DPOC e o uso regular de corticóides. Por outro lado, as provas de função pulmonar mostram que o grupo CC apresentava obstrução mais acentuada que o grupo SC. Assim, conjugando os dados clínicos os com os funcionais podemos concluir que há diferença entre o perfil dos asmáticos CC, mais graves, e o dos asmáticos SC. Sendo este um estudo retrospectivo, não há elementos para avaliar se a indicação dos corticóides foi correta apenas em termos do grupo todo, ou se houve realmente indicação correta em todos os casos. Em outras palavras, para caracterizar que a indicação de corticóide sistêmico não contribui para explicar o elevado percentual de falhas terapêuticas, seria necessário um estudo prospectivo com critérios da indicação da droga bem definidos. Por outro lado, provavelmente o fator corticóide influi nas falhas terapêuticas mais pelo uso inadequado do que pela indicação deficiente. Dunker et al[3], estudando 42 asmáticos em regime ambulatorial, que usavam corticóides, encontraram uma proporção de 54,8% de falhas, definidas como casos que não melhoraram sua classificação clínica. Essa porporção foi significativamente maior que a encontrada numa amostra de asmáticos ambulatoriais, usando e não usando corticóides de outro hospital[1] — 43,1% (p0,05). Embora essa diferença possa ser atribuída à maior gravidade dos que usam corticóides os autores concluíram que o uso irregular não pode ser afastado[2].

Referências bibliográficas

1. Costa CAF, Kropf GL, Laks J, Granato R e Lemle A.: Estudos das falhas no tratamento da asma brônquica a curto prazo. Jornal da Pneumologia, 3: 26, 1977 (res).
2. Dunker R, Lemle A, Sant'Anna NMM, Cardoso AP, Nascentes R, Souza GRM, França A, Fraga F e Bethlem NM: Perfil terapêutico de uma amostra de asmáticos ambulatoriais de um grande hospital universitário. Jornal de Pneumologia, 12 (supl): 6, 1986 (res).
3. Dunker R, Lemle A, Silva RN, França AT e Bethlem NM: Avaliação do emprego de corticóides em asmáticos ambulatoriais. Jornal de Pneumologia, 14 (supl): 8, 1988 (res).
4. Higgenbottam T and Hay I: Has the treatment of asthma improved? Chest, 98: 706-712, 1990.
5. Juniper EF, Frith PA and Hargreave FE: Long term stability of airway responsiveness to histamine. Thorax, 37: 288-291, 1982.
6. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM and Hargreave FE: Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (Budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. Am. Rev. Respir. Dis., 142: 832-836, 1990.
7. Lemle A, França AT, Fraga F e Bethlem N: Asma — em Pneumologia, ed. Newton Bethlem, Atheneu, Rio de Janeiro, pp 479-502, 1984.
8. Morris JF, Koski A and Johnson LC: Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. Am. Rev. Respir. Dis., 103: 57-67, 1971.
9. Reed CE: Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Am. Rev. Respir. Dis., 141: 582-588, 1990.
10. Sant'Anna NMM, Lemle A, Dunker R, Souza GRM, Cardoso AP, Silva RN, França AT, Fraga CFA, e Bethlem NM: Perfil clínico e laboratorial de uma amostra de asmáticos ambulatoriais de um hospital universitário — em preparo.
11. Sheppard D: Airway hyperresponsiveness — Mechanisms in experimental models. Chest, 96: 1165-1168, 1989.
12. Sounis E: Bicostatística. Atheneu, Rio de Janeiro, pp 221 et seg., 1985.
13. Williams MH and Shim SC: Asthma. Curr. Pulmonol., 6: 267-305, 1985.

Os Autores agradecem ao Dr. Alberto José de Araújo e a mestranda de Estatística Rosângela Aparecida Gomes Martins pela avaliação estatística dos resultados.