REV PORT PNEIJMOL Dl (2): 189-199

ARTIGO ORIGINAL

A clinica a curto prazo

de Flunisolida na terapeutica da asma do adulto

Estudo Multicentrico*

J M. REIS FERREIRA 1

, ANTONIO GOUVElA M. FREITAS E COSTA 1

RESUMO

0 prop6sito do actual estudo foi a da eficacia e da
da de flunisolida aerossol, na dose de 500
meg de manha e a noite (1 000 meg por dia), utilizando uma camara de
expansao (spacer).
Para este efeito, 139 doentes (76 do sexo feminino e 63 do sexo
masculino- media de idade de 33,6±11,7 anos), de 14 centros foram

• M. Freiw c Costu, Mauricio e Aida Maniquc (Centro: l • L1sboa • Hasp S10 Mana} -R. AmMal Marques e Natal.ia Andni (Centro
2 • Usboa- Hosp. Put Valente)- Maria Joi\o Valente, Alexandra Minciro, Mana Luisa ScnlCdo e Paula Cravo (Cauro 3- Lisbon. Hasp. Sta. Marta)
- Margarida Cancela tk! Abreu. Crisuna de Matos, Fernando Nogueira e Mntm Luisa Oliveira (Centro 4 - Lisboa- Hosp Esas Moniz) -M• Fatima Telhlldll S • LISboa · COP Ramha 0 Amelia· Cais Sodre) · Miguel Villar, Teresa Serra e (Centro 6- COP Vc:oda Nova)-Celso Chicira e Mntu1 do Rosano Tomas (Cent:ro 7- Counbra H.U.C.) • Rui Poto c Ana Maria Arrobas (Centro 8- Coimbra - C. H C.) - Mari&Dela Vn eTorresda Costa (Cenlro9- Pol1o- Hasp. S. Jo3o) · Martins CoelhoeAna Rosa Samas (Cent:ro 10- Porto- Hasp. S Joio)- Ram.alho ere Almeida e Aurora Carvalho (Centro II - Vila Nova de Gaia • C. H.) - J.M.Rcls Ferreira e SUUl1a Alves (Centro 12 - Almada - Hosp. Garcia de Orta)- Mariano Machado (Centro 14- Braga) · Ma.rco Costae Silva e Jose Miguel Carvalho (Centro IS- Santartm- Hosp. Oistrital).

As embalngens de Ouoisolida foram preparudas por Boehringer lngclhcim (lngelheim, Alcmanha).

' Relator do esrudo Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hosp1tal da Aerca
' Responsive! pcla AnliiiSC Estatistica. Professor Auxihar de Blomatcminca e lnforruatica da Faeuldade de Medicma de Li.sboa.
1 Coordenador Nac!onal. Professor Catednluco de Pnewnologia da Faeuldade de Medicina de Ltsboa.

Beccbido pa111 96.12.18
Ateite para 97. 1.3

Maryo/Abnl 1997 Vol m N° 2 189

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

lncluldos num enuio aberto, nlo compa.rativo e multicentrico. A do tratamento fol de 8 SUtanas. Os puime.tros de
da efiatia foram sobretudo a dinica, o debito explrat6rio mbimo instantineo (DEI't1l, PEF) a uto-avaliado duaJ veus por dia e as provas de respirat6rla. efectuadas em laborat6rio.
Na an,lise dos resultados considerou-se a totalidade dos doentes induidos de tratar). Os 36 doentes q11e terminaram o estudo sem do protocolo foram objecto de uma anatise secundbia (analise por protocolo).
Na analise por de tratar observou-se um aumento cstatisticamente significativo do PEF, que passou de uma media de 84% d o valor teorico para 95% na ultima documentada. Nos pari metros obtidos pel as provas funcionais respirat6ri as, que nilo foram reallz.adas em todos os doentes, observou-se um a ume.nto estatisticamente significativo do FEV1 (82% para 8So/o), do Tiffeneau para 89°.4). do PEF (78% pan 80°.4), do DEM 25-75 (54% para 590fo) e do OEM SO (580fo para 60%). 127 doentes fizeram o registo diarlo de duas do PEF de manhi e a ooite, as im como o registo de ocorrencia de sintomas respirat6rios. Durante o ensaio observou-se uma melhoria estatisticamente significativa dos valores de PEF obtidos de manhl (85% para 91 %), a tarde (88% para 93%) e da media diaria (87% para 91°/o).
Registaram-se adversas ligeiras em 22 doentes (15,8o/o).
io e observaram dinicamente sigoificativa do parimetros laboratoriais de
Conclui-se que a fluni olida melhorou os parimetros respirat6rios
t a sintomatologia da a ma bronquica, quer nas pelos investlgadores, quer na pelos doentes.

Palavras·chavc: Asmo Br5nquica; F'lunisolida: Provas Func•ona•s Rcspirat6rias, Scguranya dos Fannacos

ABSTRACT

The objedive of this study was the evalwation of efficacy a nd safety of nunisolide MDI, 500 meg bid (1000 meg daily), through a 300 mL spacer device.
In 1 open designed non comparative and multicentric protocol, 139 patients from 14 centers (76 females and 63 males - mean age - years) were included. The treatment duration w.as 8 weeks.
The efficacy was evaluated through the clinicaJ data, the peak expiratory flow (PEF, DEMJ), self evaluated twice daily, a nd lung function tests (LFT), in laboratory.
Tbt> result ana lysis included tbe whole population (intention to trea1,. J6 patients overcame the study without protocol violations, and "'here the subject for a separate an•lysis (explanatory analysis).
In tbe analysis by intention to treat, there was a tatistically ignificant rise of PEF, who e means passed from 84% of reference values to 95% at the last measurement. In LFT there was a statistiaally significant rise of FEV1 (82% to 85%), ofFEV,IFVC (87% to 89%), PEF (78°.4 to 80%), MEF 25-75 (54% to 59%) and MEF SO (58% to 60%). 127 patients fulfilled a twice-daily registration of PEF and of

190 Vol W N02

AV ALIA<;AO CLOOCA A CURTO PRAZO DE FLUNlSOLIDA NA TERAPEUTICA DA ASMA DO ADUL TO

lNTRODUCAO

respiratory symptoms. During the trial there was a statistically
significant improvement of PEF morning (85% to 91%), afternoon
(88% to 93%) and daily average (87% to 91 %). Slight adverse
reactions were noticed in 22 patients (15,8%).
There was not clinically significant shifts of security laboratory tests.
I n the present study, flunisolide improved both lung function parameters and patient symptoms, either on the investigators' evaluation or on patient autoevaluation.

Key-Words: Bronchial Asthma; Drug Safety; FIWlisolide; Lung Function
Tests.

ABREVIA TURAS

DEM = Debito Expirat6rio Maximo (sin6nimo de MEF-Maximal Expiratory Flow): DEM 511 = Debito Expirat6rio Maximo Parcial (neste caso a 50% da Capacidade Vital, DEM:u-7

.s = entre 25% e 75% da Capacidade Vital); DEMl =
Debito Expirat6rio Maximo lnstantaneo (sin6nimo de PEF); dts = doentes; FEY,= forced Expiratory Volume in One Second (sin6nimo de VEMS = Volume Expirat6rio Maximo no Primeiro Segundo da); PEF = Peak Expiratory Flow (sin6nimo de DEMJ); PFR = Provas de Respirat6ria; Raw = Resistencia das Vias Aereas (por metodo pletismografico); TASO = Titulo de Antiestreptolisina 0; TLC = Total Lung Capacity(= CPT- Capacidade Pulmonar Total); VEMS = Volume Expirat6rio Maximo no Primeiro Segundo
(sin6nimo de FEV1), VR = Volume Residual(= RV- Residual Volume); VS = Veloctdade de Globular.

Aasma foi recentementedefinidacomo uma doenya respirat6ria cr6nica caracterizada principalmente por das vias aereas (1,2,3) e aumento da sua
resposta a diversos estimulos, que detenninam uma obstruylio reversivel das vias aereas.

inflamat6rias potentes na asma bronquica (4,5), com impacto na funyao respirat6ria, hiperreactividade bronquica e morbilidade (6).
A utiJizayao de uma camara de expansao (spacer) parece reduzir marcadamente os efeitos adversos deste produto (7,8), norneadamente os efeitos locais (boca e faringe), atraves da eliminayaO de particulas nao

respiniveis do aerossoJ. A Flunisolida e um corticoster6ide t6pico potente.

Na verslio disj}onivel no mercado classifica-se como
um glucocorticoster6ide t6pico de alta dose, apropriado
para a administrayao prolongada, ou mesmo de dura-
91io indefinida, na asma rnoderada ou severa.
Sendo urn farmaco bern conhecido, a sua actividade
clinica esta bern documentada, e tern interesse em relas;ao a outros cortic6ides t6picos. Embora a sua ac¢o nao seja broncod.ilatadora, a sua eficacia a n:ivel broncopulmonar e evidente norma1mente ap6s 6 sernanas de administras;ao regular. Deve salientar-se que os cortic6ides inaJaveis tSm propriedades anti-

Abril 1997

Estas hip6teses justificam a reaHzayao de urn ensaio cl inico para avaliar a eficacia e seguranya de fl unisol i-da, com spacer, em doentes com asma bronquica moderada.

MATERIAL E METODOS

Ensaio aberto,nao cornparativo, multicentrico, de flunisolida administrada durante 8 semanas em doses de 500 meg duas vezes por dia (manha e noite).

Vol. ill N°2 191

REVlST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Os criterios de inclusio eram idade entre os 18 e 60

anos e diagn6stico clinico de asma bronquica modera-da. Como criterios de exclus!o adoptaram-se: hipersen-sibilidade a flunisolida, tuberculose pulmonar ou infec90es bacterianas, virais ou a fungos n!o tratadas, de cortic6ides inalaveis ou sistemicos
nas 3 semanas precedendo o ensaio, aJteraQoes da radiografia do t6rax, e a gravidez ou o aleitamento. Os doentes deram o seu consentimento informado

para participar no ensaio. Os doentes podiam ser retirados do estudo sempre que o desejassem ou quando o investigador o entendesse. Contudo, todos os doentes incluldos foram mantidos na amilise dos resuJtados.
Aos doentes admitidos no ensaio era administrada nun.isolida 500 meg em duas dian as atraves de uma camara de expansao durante 8 semanas. Os doentes foram observados ap6s 2, 4 e 6 semanas de tratamento, e na avaliayao final ap6s 8 semanas de tratamento. A cada doenle foi entregue um cademo de ciHi.na, onde deveriam registar os valores de
DEMJ (ou PEF) medidos de manha e a noite e a ocor-rencia de sintomas respirat6rios (tosse, expectorayao, daspneia e febre).
Os dados registados em cada. doente incluiam os dados demograficos, hist6ria da doenrta, doenyas anteriores e concomitantes, medicaQao anterior e concomitante, exame fisico, radiografia do t6rax, DEMl, provas de funyao respirat6ria incluindo espiro-metria, pletismografia e prova de com beta-mimetico, avaliaQao laboratoriaJ hematol6gica e bioquimica, e registo dos efeitos adversos. Os dados laboratoriais, colhidos no inicio e fim do tratamento, incluiam hemogramacom f6rmuJa leucocata.ria, plaque-las, VS, TASO, glicemiae creatinina.
Os doentes podiam fazer outra medicayao broncodi-latadora, com de outros cortic6ides inaJaveis e cortic6ides sistemicos, devendo se possivel manter constante a dosagem da medicaQao broncodilatadora. Os criterios de eficacia foram definidos como a do DEMI, FEV .. Raw e VR. Os doentes
estudados foram descritos quanto as suas caracteristi-cas demograficas e clinicas basais utilizando estatisti-

192

cas descritivas.
Os efeitos adversos foram descritos para a total ida-de dos doentes incluidos por efeitos observados por doente. Os parametros laboratoriais de seguranya foram analisados pelo teste t de Student para testar diferen9as relativamente aos valores basais.
Os parametros de eficacia foram descritos pela media das diferenc;:as observadas entre as avalia9oes. Esta analise foi realizada para a totalidade dos doentes incluldos (amilise por inten9ii0 de tratar) e para o subgrupo de doentes que terminaram o ensaio sem violac;:oes do protocolo (analise por proLOcolo).
Na analise dos registos dia.rios de DEMI, a variac;:ao diana do DEMI foi calculada como a diferenc;:a entre as duas determinaQoes em percentagem do valor mais elevado. Na analise por de tratar, as diferenyas observadas entre 0 valor iniciaJ e 0 ultimo documenta-

do foram testadas para a sua significancia com os testes de Wilcoxon e de McNemar. Todos os testes estatisti-

cos sao bilaterais, tendo-se adoptado o nivel de signifi-cancia de 5%.
A analise dos dados dos doentes, cuja identificac;:ao niio foi revelada ao bioestatista, foi realizada num computador Pentium utilizando o software estatistico ST A TA 4.0 para Windows (STAT A Corporation, Texas, USA).
0 periodo de inclusiio decorreu entre 20 de Abril de 1994 e 20 de Abril de 1995 em 15 centros. Durante este periodo foram tratados I 39 doentes com flunisoli-da (Quadro 1).
76 doentes eram do sexo feminino e 63 do sexo masculino. A idade dos doentes variou entre os 18 e 62 anos, com uma media de 33,6±1 1,7 anos. 96% dos doentes erarn de etnia caucasiana, II% eram fumadores e I 0% tinham habitos aJco6licos. As actividades profissionais mais representadas eram os funciomirios administrativos e comerciais (29%), estudantes (12%), operarios especializados (12%) e quadros tecnicos e profissoes liberais 17% eram desempregados ou domesticas.
28 doentes tinham antecedentes de doenya, seodo a maioria das doen9as do foro ORL (9 dts.), pele e anexos (8 dts.) e respirat6rio (5 dts.). 52 (37%) doentes

Vol. Abril 1997

AV ALIACAO CLiNIC A A CURTO PRAZO DE FLUNISOLIDA NA TERAPEUTICA DA ASMA DO AOULTO

Quadro I
OistribuiyAo por eemros e sexo

centro

1- Lis boa H Sta Maria
2- Lis boa H Pulido Valente
3- LisboaH StaMarta
4- Lisboa H Egos Moniz
5- Lis boa COP Cais do Sodre
6- Venda Nova CDP Venda Nova
7- Coimbra H U11iversidade
8- Coimbra Centro Hospitalar
9- Porto H S Joao. S Alergologia
I 0- Porto H S Joao. S Pneumologia
II- V N Gaia Cemro Hospitalar
12- Almada H Garcia de Orto
13-Barrel!o H Dismtal
14-Braga
15- Santarem H Distriral

numero de doentes

tinham doenyas concomitantes, sendo as mais frequen-tes a rinite (35 dts.) e a sinusite (10 dts.).
A dura¥iio medjana da asma bronquica era de 9,5 anos. 62% dos doentes tinham hjst6ria familiar de asma, em 47% havia com as esta9<)es do ano e em 51% havia circadianas.
I 06 doentes (76%) tizeram broncodila-tadora nos tres meses precedendo o ensaio. J 33 doentes (96%) fizeram broncodilatadora durante o ensaio: simpaticomimeticos inahiveis (87% dos dts.), xantinas (23%), cromoglicato ou quetotifeno (9%), e anticolinergicos inalaveis (6%). Outras substancias adminisrradas com frequencia foram os anti-histamiw-cos (23% dos dts.), cortic6ides oasais (12%) e outros (4%), e os antibi6ticos (15%) e expecto-
rantes (I I%).
12 doentes apresentavam altera90es pouco impor-tantes na radiogra.fia do t6rax, como (6 dts), do reticula (5 dts) e dilat:ayao do ventriculo esquerdo (I dt.).

Abril 1997

mueulino feminino total

2 6 8
6 2 8
9 11 20
6 I 7
2 8 10
2 8 10
8 4 12
5 5 10
5 8 13
3 6 9
6 3 9
6 10 16

. - -

- 2 2
3 2 5

63 76 139
(=45%) (=55%) (=100%)

73 doentes nao foram tratados de acordo com o protocolo do ensaio pelas seguintes raz5es (95 viola-¥oes do protocolo):

- violae'(llo dos criterios de incl.usao 2 doeotes
- ausencia de registo do criterio de avalia¢o 1 doente
- modi fical(!o da terapeutica bronco-
dilatadora concomitante

- menos de II dias entre avaliayi5es
- mais de 1 7 dias entre avalia90es

37 doentes
8 doentes
45 doentes

Os doentes com violay()es do protocolo nao foram iocluidos oa analise de eficacia "por protocolo", mas foram incluidos na analise por de tratar e na analise de seguranC(a.
0 tratamento foi interrompido prematuramente em 29 doentes pela seguiotes rawes: abandono (24 dts.), efeito adverso (3 dts.), doeoya iotercorrente (2 dts.). No conjunto dos 139 doentes, a fluoisolida foi admioistrada durante uma media de 53 ruas (mediana; 56 dias, mlnimo:l dia. maximo: 91 dias).

193

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

RESULTADOS

Analise por de tratar

Numa amilise por de tratar, que inclui todos os doentes admitidos no ensaio, o PEF em % do valor te6rico passou de um valor medio (± desvio padrao) de 83,9 ± 19,4% para 95,3 ± 19,6% na ultima avalia<rao documentada (p<O,OOOl). Os parametros respirat6rios obtidos por prova de funQao respirat6ria nao foram determinados na totalidade dos doentes.

Observou-se uma modificaQao estatisticarnente signifi-cativa do FEV1 que nos 130 doentes em que foi deter-minado passou de 81,8 ± 20,7% para 84,5 ± 20,9% (p=0,009), do indice de Tiffeneau, que foi determinado em 95 doentes e que passou de 86,9 ± 17,9% para 89,2 ± 18,5% (p=0,007), do PEF, que foi determinado em I 08 do\entes e que passou de 78,1 ± 23,2% para 80, l ± 26,7% (Ir0,04), do DEM25•

75, que foi determinado
em 98 doentes e que passou de 54,3 ± 28,9% para 58,9 ± 3 1,6% (p=0,03), e do DEM50, que foi determinado em 11 0 doentes e que passou de 57,7 ± 31,8% para 60,0 ± 30,6% {p=0,05). Nos outros pan1metros

respirat6rios (FVC, RV, TLC, DEM25 e Raw) nao se observararn diferenQas estatisticamente significativas entre o valor inicial e o ultimo valor documentado.

Estes dados apresentam-se na Fig. I e no Quadro II.

Analise por protocolo

A aruilise por protocolo foi realizada nos 36 doentes que completaram o ensaio sem viola<rQes do protocolo. Como esperado, as modificaQ(>es nos parfunetros respira-t6rios observadas neste subgrupo de doentes foram semeJbantes a obtidas na analise por intenQiiO de tratar, mas mais acentuadas. A aruilise da evolucrao do PEF em cada avaliayao sugere que o efeito se nota predominante-mente a partir da 2

8 semana de tratamento.

Cadernos de dhiria

127 doentes (91,4%) aderiram ao registo diario do PEF e da sintomatologia respirat6ria, com uma media por doente de 13,2 registos em cada quinzena. Durante o estudo observou-se uma melhoria estatisticamente

Evoluc;ao dos parametros resplrat6rlos analise por de tratar
% do valor le6rlco

140

120

* * * * * * 100

80

80

40
ne

* - diferenc;a significativa.

Figura 1

194 Abri I 1 997

A V ALlACAO CLiNIC A A CURTO PRAZO DE FLUNISOLIDA NA TERAPEUTICA DA ASMA DO ADULTO

Quad•·on
Parametres Ventilat6rios (amilise por intenyao de tratar)

antes do tratameoto

estatistica (%do valor teorico)

PEF (domicitio) 83,9:!:19,4
(min-max) (35,7-132,4)

FVC 95,3:!:15,3
(min-max) (52,1-132, 1)

RV 121,1:!:42,9
(min-max) (49,8-270,8)

TLC 103,3:1:17,7
(min-max) (54,1-147,6)

FEV 1 81,8±20,7
(min-max) (18,4-128,9)

i:udice de Tiffeneau 86,7±17,9
(m111-max) (39,8- 145,5)

PEF 78,1:!:23,2
(min-max) (18,8-129,8)

DEM1s.7s 54,3:!:29,8
(min-max) (6,5-127,0)

57' 7:!:31 ,8
(min-max) (7,0-135, 7)

DEM15 62,2:!:36,9
(min-max) (1 0, 1-180, 7)

Raw 129,9:!:58,8
(min-max) (25,4-295,0)

significativa dos valores do PEF medidos de manha. cuja media passou de 85,3 ± 16,9% do valor te6rico paia '90,6 ± 18,1% na ultima quinzena documentada (p<O,OOO 1), nos val ores medidos a tarde, cuja media passou de 88,2 ± 18, I% do valor te6rico para 92_;6 ± 17,4% na ultima quinzena documentada (p<O,OOQJ), e nos valores medios diarios, cuja media passou de 86,8 ± 17,0% do valor te6rico para 91,3 ± 17,5% na Ultima quinzenadocumentada (p<O,OOOl) (Fig. 2).
A variac;:ao diaria do PEF na 1 a quinzena foi em

Maryo/Abril l997

ultima

95,3:!:19,6 -11,4±16,9
(43,3-150,0) (-59, 1-27, 1)

95,9':1:16,3 -0,6:!:12,2
(48,4- 134,3) (-33,9-40,4)

Jl9 ,5:!:43,2 1,6:!:36,3
(50,3-260,7) (-128,3-1 25,5)

102,1±17,8 1,2:!: 11,2
(45,6-143,2) (-27,6-45,6)

84,5:!:20,9 -2,7±14,2
(28,2-128,6) (-62,5-55,8)

89,2:!:18,5 -2,3:!:9,9
(48,2-145,5) (-57,8-24,4)

80,1±26,7 -2,0:!:24,0
(19,1-152,7) (-73,6-86, 7)

58,9:1:31 ,6 -4,7-16,7
(10,0-163,6) (-77,9-31,1)

60,0:!:30,6 -2,3:!: 14,3
(9,0-19,5) (-45,4-54,7)

59,0:!:30,9 3,1±23,1
(13,6-159,4) (-69,0-1 18,9)

127 ,8:!:63,4 2, 1±44,2
(36,3-396,7) (-155,0-92,0)

media de 9,5 ± 5,8% e na ultima quinzena documenta-da de 7,3 ± 5,4% (p=O,OOO I). Na ultima documentayao apenas 3 doentes ti"nham uma variayao superior a 20%. Na analise por protocoJo em 36 doentes observou-se uma reduyao progressiva da variayao diana do PEF, de 8,8% para 8,2% para 7,1% e para 6,7%.
Na analise por intenc;:ao de tratar do registo dos sintomas experiinentados pelos doentes, verificou-se que o ntimero medio de dias com dispneia durante a J• quinzena foi de 2,0 ± 3,6 dias e na Ultima quinzena

195

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Evoluc;ao do PEF (registo diario)
analise por de tratar
% do valor te6rico
100

80

60

*

40
manha

• - diferenc;a significativa

documentada foi de 0,9 ± 2,8 dias (p<O,OOO L). Observou-se tambem uma reduvao no nfunero rnedio de dias com tosse por quinzeoa (2,6 ± 4,3 dias para 1,5 ± 3,7 dias, p=0,0003), mas nao no nfunero de dias com expectoravao (2,2 ± 3,9 dias para l,7 ± 3,8 dias, p=0,07 NS).
Em termos de numero de doeotes que referiram os sintomas, observaram-se 49 (38%) doentes com dispneia na prime ira quinzena, nfunero que passou para 2 3 (18%) na ultima quinzena documentada (p<O,OOO I). Observou-se tam bern uma reduyao do nfunero de doentes com tosse (43% para 24%, p<O,OOO l) e com (40% para 26%, p=0,0003), mas nao no nl1mero de doentes com febre (6% para 3%, p=0,55). No total, 76 doentes (59%) apresentaram sintomas na 1• quinzena de tratamento e 44 (34%) na Ultima quinzena documentada (p<O,OOO I) (Fig.3).

Efeitos adversos

196

efeitos adversos em 22 casos (15,8 %).
Em dois doentes adicionais houve necessidade de

* *

nolle mediadi<\ria

Figura 2

serviyo de urgeocia para tratamento de crise
asmatica. Em 13 casos, nao considerados aqui como efeitos adversos, os doentes queixaram-se de mau sabor da medicayao. 3 doentes interromperam o estudo por efeitos adversos.
Os efeitos referidos foram os seguintes: irritayao da orofaringe (5 dts., 3,6%), nauseas (3 dts., 2,2%), disforua, xerostomia, v6mitos, azia e taquicardia (2 dts. cada, I ,4%), tosse, epigastralgias, meteorismo, edema dos membros, afrontamentos, cefaleias, ins6nia, tonturas, lombalgias, dispneia e infiltrado inflamat6rio na radiogra-fia do t6rax (l dt. cada, 0,7%).
Os tres doentes excluidos por efeitos adversos foram os seguintes:
- Doente 86, com queixas de nauseas, v6mitos e mau
sabor da medicayao.
- Doente 87, com queixas de nauseas e mau sabor.
- Doente 155, com tosse, odinofagia e
As doenc;as intercorrentes foram classificadas em: infecyao respirat6ria, quando os doentes apresentavam urn quadro de febre, tosse com expectorayao muco-pwulenta, medicada com antibi6ticos; sindrome gripal quando o quadro era de tosse e expectorayao mucosa,

VoL m N"2 Mar90/ Abril 1997

•

AV ALIACAO CLiNICA A CURTO PRAZO DE FLUNISOLIDA NA TERAPEUTlCA DA ASMA DO ADUL TO

dos sintomas respirat6rios analise por de tratar

% de doentes com sintomas
100 .... , __ .. , ...) •

80

60
* *

• - diferenya significativa

*

i

I

j
!

I

I
1

.... .1

Figura 3

sem febre; e coriza quando apresentavam rinorreia e obstruvao nasal. 20 doentes (1 4,4%) apresentaram urn quadro de infecvao respirat6ria, II (7,9% de sindrome gripal) e 4 (2,9%) de coriza. Outros 3 doentes tiveram interocorrencias infecciosas: 2 casos de infecvao urina-
ria e urn caso de candjdlase vaginal.

DISCUSSAO

A analise dos resultados deste estudo e efectuada sobretudo por intenvao de tratar, mas a amostra anali-sada com cumprimento do protocolo permite ajuizar da adequavao dos resultados assim obtidos, pois concorda com os resultados da analise do universo da am.ostra A dificuldade em se obter urn registo regular dos varios componentes do protocolo pode levar a admilir que ba aincia urn Iongo caminho a percorrer na educa-vao do nosso doente asmatico, no sentido de perrnitir urn ajuizamento rigoroso da sua evoluyao cllrnca. Embora a generalidade dos estudos clinicos no adulto

Abril 1997

admitam a dificuldade de documentar o efeito de

flunisolida na funyao respirat6ria (9. 10), ba algum significado na avaliavao dos indices de obstruc;ao no final de seis a oito semanas de terapeutica continua c-om este fannaco. No actual estudo, verifica-se que o DElvU aumenta significativamente no final do mesmo (p<O,OOO l). Tam bern o VEMS aumenta, mas de forma menos expressiva (p=0,009), tal como o indice de Tiffe-neau (p=0,007). Os valores iniciais sao, de resto, relativa-mente elevados, 1al como noutros estudos (11,15,17), o que podera ser atribuido a realizavao de testes sob efeito de broncodilatadores, o que no entanto retira o significado cllnico que dai se poderia retirar. Dados menos significati-vos os relativos ao aumento dos debitos expirat6rios maximos parciais, tanto rna is que o seu valor clinico e diminuto. Os demais parametros nao proporcionam di ferenvas significativas.
Os dados obtidos por pletismografia corporal foram colhidos nwna minoria de doentes. Duma forma geral, nota-se nestes dados uma acentuada obstruvao e

Vol. m N"2 197

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

que cede no decorrer do estudo. Os
demais parametros tambem nao acusam modjficavao. No final do periodo de terapeutica ha, ainda, menos provas de positivas (p=0,04), embora a pequenaamostra condicione aqui urn limitado signifi-cado estatistico.
0 preenchimento dos cademos de diaria foi razoavelmente conseguido. Deles sobressai a evoluyao do DEMl, que revela, ao contrano de outros estudos, urn aumento significativo logo na primeira quinzena (p<O,OOO I), que nao e superior no final do estudo. E notorio o efeito conseguido nas queixas subjectivas (a dispneia passa de 38% da popula<(ao na primeira quinzena para 18% na ultima- p<O,OOO I, a tosse de 43 para 24%- p<O,OOOl e a expectorayao de 40 para 26%- p=0,003). Este mesmo resuJtado e referido por Shapiro GG et al (11), em estudo em dupla ocultayao, em que tambem se verificou urn notorio efeito de reduyao do consumo de cortic6ides sistemicos. Alias outros referem identica reduyao nos scores de sintomas, com o uso de flunisolida (12,13,14.15,16).
Deve satientar-se que estas queixas eram menciona-das num campo livre do cademo, sendo omitida a sua sugestao ao paciente pelo proprio protocolo. Quanto a seguranya do uso clinico de flunisolida, 0 actual estudo encontrou efeitos adversos, todos eles de pequena intensidade e gravidade, em 22 casos (15,8%). Estes nao determinaram, de resto, a suspensao da terapeutica salvo em tres casos, em que os doentes

BIBLIOGRAFIA

HOLGATE S "Is Asthma an lntlammatory Disease?" Eur Respir Rev 4; 388-390: (1994)
2. KERREBDN WF "Triggers of Airway Inflammation" Eur J Respir Dis 69; (supl 147).. l 04 :{1986)
3. O'BYRNE PM, HARGREA VE FE, KIRBY JG "Airway Jnflanunation and Hyperresponsiveness" Am Rev Respir Dis 136 535; 7• (1987)
4. BEWIG B, BARTH J "Inhibitory Effects of Inhaled Flunisoli-de on Inflammatory Functions of Alveolar Macropbages" Eur
J Clin Pbarmacol 44; 541-544: (I 993)

198

referiram queixas dispares, possivelmente envolvidas no proprio curso clinico da sua doen<(a. A demonstrada irritayao da orofaringe e rara, tal como outros estudos tambem referem (16,17). Para tal contribui o uso da cfunara expansora, que oeste estudo foi recomendado a todos os pacientes, baseado em anteriores resultados de outros auto res (18.19,20).

CONCL USAO

Havendo ja actualmente disponiveis varios estudos de eficacia e seguranya de corticoster6ides usados por via inalat6ria, com metodologia controlada, de dupla ocultavao, o trabaJho que acima apresentamos tern todavia a virtude de nos apresentar uma casuistica nacional muJticentrica. Neste ensaio mostrou-se ter bavido uma melhoria dos parametros respiratorios e da sintomatoJogia da asma bronquica, quer nas avalia9oes pelos investigadores, quer na pelos doentes. 0 elevado ntimero de abandonos e de viola-croes de protocolo ocorridas dificuJtam a estimativa precisa do efeito real do tratamento. Porem a analise por protocolo coincide num provavel efeito estabiliza-dor da permeabilidade das vias aereas. Sendo urn ensaio nao comparativo nao e, naturalmente, possivel atribuir a flunisolida as modifica9oes observadas nos parametros respiratorios, e a determinavao do seu efeito real e obscurecida pel as variaC(OeS na introduzidas em muitos doentes.

:S. COCKCROFT OW "Therapy for Airway Inflammation m Asthma" J AUergy Clin lmmunol87; 914-919: {1991)
6. M "Aerosol Therapy of Reversible Airflow Obstruction: Principles and Clinical Aspects" in Deposuion and Clearance of Aerosols in the Human Respiratory Tra01 ed Hofman E, Vienna Facultas-Universltats Verlag; pg 177- 193: (1987)
'

7. KONIG P "Spacer Devices Used with Metered-Dose Inhalers - Breakthrough or Gimmick?" Chest 88; 276; (1985)
g. KOHLER D. FLEiSCHER W, SCHUMICHEN C.

Vol.mN•2 Mar<;o/ Abri I I 997

AV ALIA<;:AO CLtNICA A CURTO PRAZO DE FLUNISOLIDA NA TERAPEUTICA DA ASMA DO ADULTO

MATTHYS H "Depositionsmuster von Dosieraerosolen im Menschlicben Organismus" Atemw-Lungenkrkh Jahrgang 11; 340-341; (J 985)
9. LA ROSAM, FRANCESCO G, MUSARRA I, BIRAGHI M "Double-blind Comparative Study of Inhaled Flunisolide and Flunisolide plus Salbutamol in Bronchial Asthma in Children" Curr Therap Res 50; 56-61: (1991)
10. CARRATU L. MARANGIO E, CUOMO A, PESCI A, SOFlA M "Prime Esperienze con Flunisolide net Trattameoto Delle Sindromi Broncoasmatiche'' Riv Pat Clin Tuberc e Pneumol53; 565-581: (1982)
II. SHAPIRO GG, IZU AE, FURUKAWA CT. PIERSON WE, BIERMAN CW "Short-term Double-blind Evaluation of Flunisolide Aerosol for Steroid-dependent Asthmatic Children and Adolescents" Chest 80; 671: (!981)
12. SLAVIN RG, lZU AE, BERNSTEIN ILET al "Multicenter study ofFiunisolide Aerosol in Adult Patients with Steroid-Dependent Asthma" J Allergy Clin Immunol 66; 379-385:
(1 980}
13. STEAD RJ, COOKE NJ "Adverse Effects of Inhaled Corti-costeroids" Br Med J 298; 403- 404: (1989)

14. WEBB DR, MULLARKEYMF, FREEMAN MI''Fiunisolide in Chronic Bronchial Asthma" Ann Allergy 42; 80-82: (1979)
15. PIACENTINI GL, SEITEL, PERONrDG, BONIZZATO C, BONETTI S, BONER AL "Double-blind Evaluation of Effectiveness and Safety ofFiunisolide Aerosol for Treatment ofBronchial Asthma in Children" Allergy45; 612-616: (1990)
16. HANANIA NA, CHAPMANKR "Adverse Effects oflnhaled Corticosteroids" Amer J Med 98; 1.96-208: (1995)
17. ORGEL HA, MELTZER EO, KEMP JP "Flunisolide Aerosol in Treatment of Steroid-dependent Asthma in Children'' Ann Allergy 51; 21-25: (1983)
18. KIM CS, ELRIDGE SACKNER MA "Oropharingeal Deposition and Delivery Aspects of Metered-Dose Inhaler Aerosols" Am Rev Respir Dis 135;157-164: (1987)
19. KONIG "Spacer Devices Used With Metered-Dose Inhalers - Breakthrough or Gimmick?" Chest 88; 276-284: (1985)
20. KOHLER D, FLEISCHER W, SCHOM!CHEN C, MATTHYS H "Depositionmuster von Dosieraerosolea in Menschlichen Organismus" Atemw Lungenkrkh Jahrgang 7; 5340- 341: (1985)

Voi.IDN"2 199