

Eficácia clínica do cetotifeno e seu papel na hiperreatividade brônquica e fase tardia da asma infantil

Ketotifen in the late asthmatic response

Wilson Rocha Filho, Rebeca Duarte, Simone N. Senna

Serviço Alergia e Pneumologia Pediátrica, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte - MG

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito do cetotifeno na fase tardia da asma e seu papel na hiperreatividade brônquica.

Métodos: Estudo duplo-cego, randomizado, paralelo, comparativo entre três grupos, controlado por placebo. Foram estudadas 39 crianças, maiores de seis anos, com asma leve a moderada segundo os critérios da ATS, com episódios mensais nos últimos três meses. Todas eram alérgicas ao *D. pteronyssinus* e tinham teste de broncoprovocação para *D. pteronyssinus*, com presença de fase tardia. As crianças foram randomizadas para receber durante seis meses cetotifeno (C) na dose de 1mg (12 em 12 horas), ou C na dose de 2 mg (12 em 2 horas) (CDD) ou placebo (P).

Resultados: Os três grupos eram homogêneos quanto à idade ($p=0,805$), ao sexo ($p=0,209$), ao peso ($p=0,584$), à estatura ($p=0,506$), ao intervalo entre as crises ($p=0,825$) e PD_{20} para metacolina ($M; p=0,106$) e antígeno ($Ag; p=0,330$). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos dias assintomáticos ($p=0,226$) ao PD_{20} para M ($p=0,705$) e ao PD_{20} para Ag ($p=0,928$). Da mesma forma, os valores de função pulmonar mantiveram-se estáveis durante o tempo de estudo.

Conclusões: O presente estudo não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à eficácia clínica do C e do P em crianças com asma brônquica moderada, independente da dose empregada, portanto, o C não se mostrou eficaz na profilaxia da asma na faixa etária estudada.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(2):66-77 asma, fase tardia, cetotifeno, broncoprovocação, meta-colina, criança.

Abstract

Objective: To evaluate the effect of ketotifen on the late phase asthmatic response and its role on bronchial hyperreactivity.

Methods: We studied 39 children with mild to moderate asthma in a double blind, randomized, parallel, placebo control fashion. Children were over six years of age with

Após a provocação com antígeno em asmáticos, a eosinopenia sanguínea transitória é seguida por um influxo de eosinófilos para a mucosa brônquica, com pico em 24 horas⁴¹, sugerindo que a presença destas células está intimamente relacionada ao desenvolvimento da fase tardia da asma e da hiperreatividade brônquica. Os mastócitos são reconhecidos como células efetoras da reação imediata, liberando histamina, proteases neurais, produtos do metabolismo do ácido araquidônico (principalmente PGD_2 e TXA_2 , assim como produtos da via da lipoxigenase, após ativação mediada por IgE ⁴². Citocinas também podem ser liberadas, como a IL_3 , a IL_4 , a IL_5 e o $GM-CSF$ ⁴³, além de vários mediadores inflamatórios que servem para perpetuar o quadro e contribuir para o desenvolvimento da fase tardia. Vários mediadores inflamatórios têm sido implicados na fisiopatologia da asma. Entre eles, estão: a histamina, a PGD_2 , o LTC_4 , o LTD_4 e o LTE_4 ⁴⁴⁻⁴⁶. Estes autocóides são liberados pelos mastócitos e são responsáveis pela reação imediata da asma⁴⁷. Seu papel como agente causador da fase tardia é menos certo.

Além da obstrução das vias aéreas, a asma é caracterizada pela presença de hiperreatividade brônquica, que pode ser definida como um aumento acima do normal na magnitude do estreitamento da via aérea, após exposição a estímulos broncoconstritores não-sensibilizantes⁴⁸. Estudos em animais e observações em humanos com asma evidenciam que a hiperreatividade brônquica está diretamente relacionada ao grau de inflamação das vias aéreas⁴⁹. O conceito de hiperreatividade brônquica é importante, porque é usado frequentemente como maneira indireta de medir a inflamação das vias aéreas e como resposta à medicação antiinflamatória. Prevenir e reduzir a inflamação deve ser o alvo para o tratamento da asma. Uma nova geração de drogas tem sido desenvolvida com este intuito, sem os efeitos colaterais experimentados com o uso do corticóide sistêmico.

O cetotifeno é uma droga antiasmática, não-broncodilatadora, com potencial para tratamento a longo prazo. Alterações inflamatórias crônicas, associadas com o recrutamento e a ativação dos eosinófilos na árvore traqueobrônquica, parecem ser responsáveis pelas alterações na

monthly asthmatic episodes in the past three months. All patients were only allergic to *D. pteronyssinus* and had documented late asthmatic response after antigen challenge with *D. pteronyssinus*. Children were divided in three groups to receive during a six months period ketotifen 1 mg bid (K1), ketotifen 2 mg bid (K2) or placebo bid (P).

Results: The three groups were homogeneous with no significant difference according to age ($p=0,805$), sex ($p=0,209$), weight ($p=0,584$), frequency of asthmatic episodes ($p=0,825$), PD_{20} for antigen ($p=0,330$) and methacholine ($p=0,106$). After six months on the study there was no significant difference between the groups in regard to asymptomatic days ($p=0,226$). There was also no significant difference on the PD_{20} for methacholine ($p=0,705$) and PD_{20} for antigen ($p=0,928$).

Pulmonary function test values also maintained stable during the study with no statistically significant difference between the groups.

Conclusions: Ketotifen had no effect on the treatment of children with asthma, and the results were comparable with placebo. The effect of ketotifen was not dose dependent. By the present study ketotifen was not a suitable prophylactic drug for the treatment of asthma.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(2):66-77 asthmatic, late phase, ketotifen, bronchoprovocation, methacholine, children.

Introdução

A prevenção farmacológica das reações mediadas por IgE é acompanhada pelo menos a princípio, por dois mecanismos: inibição da liberação de mediadores químicos de mastócitos e basófilos, e bloqueio de receptores teciduais que servem como alvo para estes mediadores. A prevenção da liberação de mediadores tem inúmeras vantagens sobre o bloqueio dos receptores. Entre elas, podemos citar a dificuldade em manter o bloqueio frente às altas concentrações teciduais destes mediadores. Além disto, embora a histamina exerça papel maior nas reações alérgicas mediadas por IgE, ela não é a única mediadora que participa destas reações. Desta forma, a prevenção eficaz das reações alérgicas necessita de administração simultânea de diferentes antagonistas, cada um voltado para um subtipo específico de receptor. Este tipo de tratamento requer que todos os mediadores relevantes sejam conhecidos, que existam antagonistas apropriados e que suas propriedades farmacológicas sejam tais que níveis teciduais ótimos para bloqueio sejam alcançados em sincronia¹.

Inúmeros trabalhos da literatura indicam que a fase tardia da asma brônquica é o fator fisiopatológico mais importante na manutenção dos sintomas clínicos do paciente asmático¹⁻³.

Sabe-se também, que a fase tardia é conseqüência da degranulação de mastócitos com subsequente liberação de seus mediadores químicos, que induzem a migração de linfócitos e de poli-morfonucleares para o sítio da reação.

patência das vias aéreas e na reatividade da asma. O tratamento prévio com cetotifeno reduz a eosinofilia das vias aéreas e a hiperreatividade que se segue em modelos animais, embora achados semelhantes em humanos ainda não estejam disponíveis. A inibição da liberação e/ou atividade dos mediadores pró-inflamatórios pode contribuir para o efeito profilático do cetotifeno. O cálcio pode ser importante na geração e/ou liberação de alguns destes compostos, e estudos sugerem que o cetotifeno interfere com o fluxo de cálcio⁴.

Baseados, então, nas propriedades farmacodinâmicas do cetotifeno - uma droga que estabiliza células como os mastócitos e os trombócitos, que antagoniza o PAF, que otimiza a função beta receptora e bloqueia a ação dos receptores H_1^{50-52} - optamos por avaliar sua eficácia no tratamento de criança com asma leve a moderada e seu papel no controle da hiperreatividade brônquica específica e inespecífica, analisados de forma objetiva após a broncoprovocação com metacolina e antígeno. Dessa forma, duas doses diferentes do cetotifeno foram analisadas, a fim de verificar se o controle da asma com a redução da hiperreatividade seria dose-dependente.

Dados da literatura são conflitantes nas indicações do cetotifeno como droga profilática para o tratamento da asma. Enquanto alguns mostram benefício com relação aos sintomas e às medicações acessórias^{14, 53-54}, outros estudos revelam a eficácia do cetotifeno igual à do placebo¹⁹⁻²⁰. Nosso estudo demonstrou que a terapia com cetotifeno não foi eficaz no controle da asma leve a moderada em crianças na idade escolar. A baixa eficácia poderia ser conseqüente ao não cumprimento da medicação, mas isto parece pouco provável, já que o grupo estava bastante motivado, sendo questionado regularmente sobre o uso da medicação. Além disto a equipe de pesquisadores contava o número de cápsulas restantes no frasco a intervalos regulares. A tendência de maior ganho de peso com o tratamento ativo, previamente notado como efeito colateral do cetotifeno¹⁶ também sugeriu o cumprimento adequado do tratamento (figura 4).

No planejamento deste trabalho, supôs-se que 70% dos pacientes que usassem o cetotifeno e 15% daqueles que recebessem placebo teriam melhora do quadro asmático ao longo do tratamento. Ou seja, a diferença do cetotifeno e o placebo foi estimada inicialmente em 55% em favor do primeiro grupo. Após a análise dos dados, tal diferença não foi observada. Neste caso é importante que seja feita análise do poder do estudo re-alizado, em termos do tamanho da amostra (n). A análise de poder mostra que, para amostras de tamanho $n=14$, a chance de ser detectada uma diferença na proporção de eficácia dos tratamentos é de 77%, desde que esta diferença seja de 55% entre os dois grupos comparados. Para $n=13$ o poder do estudo é de 73% e, para $n=12$, 68%. Quanto menor for a diferença entre os grupos, menor a chance dela ser diagnosticada pelo estudo. Com o tamanho de amostra utilizado, no caso da hipótese de eficácia do cetotifeno realmente existir, ela deve

Atualmente, existem no mercado compostos farmacologicamente ativos por via oral que pos-suem provável ação estabilizadora de mastócitos, dos quais o cetotifeno é um dos mais usados⁴⁻⁷.

O cetotifeno é um anti-histamínico com caracte-rísticas antianafiláticas, capaz de inibir a bron-coconstricção induzida pelo fator ativador de pla-quetas⁸.

Devido a estas características, inúmeros traba-lhos publicados nas décadas de 1970 e 1980 indi-cam a eficácia do cetotifeno no tratamento profi-lático da asma⁹⁻¹⁴. Em contrapartida, vários estu-dos foram incapazes de documentar uma eficácia aceitável do cetotifeno no tratamento profilático de crianças asmáticas¹⁵⁻²⁰. Estes resultados cofli-tantes podem estar relacionados com o método empregado nos diferentes estudos. Além disso, a idade da população estudada, o tempo de trata-mento e a dose utilizada podem ter influenciado o resultado. Geralmente, o cetotifeno deve ser usa-do por pelo menos oito semanas, para que o efeito clínico seja aparente²¹, e a dose utilizada em rela-ção à superfície corporal deve ser maior em cri-anças, quando comparada à dose usada em adul-tos^{4, 22}.

A maioria dos estudos sobre o uso do cetotife-no não avalia seu efeito na fase tardia, demons-trando apenas sua eficácia clínica, na maioria das vezes, analisada por dados subjetivos. Se o ceto-tifeno é realmente uma droga capaz de impedir a degranulação de mastócitos, ele deve ser capaz de agir na fase tardia da asma, reduzindo o afluxo de células inflamatórias para a árvore brônquica e atuando no processo inflamatório existente no pulmão de pacientes asmáticos.

O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito do cetotifeno na fase tardia da asma e, conseqüente-mente, a sua ação na hiperreatividade brônquica, verificando se tais efeitos são dependentes.

Métodos e casuística

O presente estudo é prospectivo, randomizado, duplo cego, "double dummy", controlado com placebo e comparativo entre três grupos de paci-entes. Foram consideradas aptas a participar deste estudo crianças com asma de graus leve a mode-rado²³, maiores de seis anos, com episódios de broncoespasmo com, no mínimo, um ano de evo-lução, e que apresentavam pelo menos uma crise mensal nos três meses que antecederam o início deste trabalho. Os pacientes apresentavam teste alérgico por puntura positivo para o *Dermatophagoides pteronyssinus*, caracterizado por pápula de pelo menos 3 mm de diâmetro maior que o con-trole negativo. A reversibilidade do broncoespas-mo foi documentada por prova de função pulmo-nar. Foi realizado ainda teste de provocação com metacolina, avaliando com isto o grau de hiperre-atividade brônquica inespecífica, segundo os cri-térios de definição de asma brônquica recomen-dados pela American Thoracic Society (ATS). Todas as crianças foram capazes de realizar ade-quadamente a

ser no mínimo de 50% a mais que o placebo, para que o estudo tenha chance de identificar al-guma diferença. Ou seja, se houver uma diferença menor que 50% entre cetotifeno e placebo, nosso estudo dificilmente conseguirá detectá-la. Em contra partida, uma diferença pequena em relação à eficácia da droga provavelmente será de pouca valia clínica.

De qualquer maneira, é possível estimar a efi-cácia dos tratamentos ao longo dos seis meses, considerando os 39 pacientes avaliados e o crité-rio de melhora definido no [quadro 1](#). Os interva-los de 95% de confiança para a eficácia do cetoti-feno (2 mg de 12 em 12 horas para o grupo A e 1 mg de 12 em 12 horas para o grupo B) e placebo para o grupo C, são respectivamente, (21% a 79%) para o grupo A, (17% a 67%) para o grupo B e (23% a 69%) para o C. Apesar de os interva-los serem grandes (o que reflete a precisão do es-tudo), este resultado mostra que, em média, 46% dos pacientes submetidos a este protocolo melho-ram o quadro asmático, independente da presença ou não de droga ativa.

Groggins *et al*¹⁶, em um estudo duplo-cego, cruzado, com 23 crianças com asma, concluiu que o cetotifeno não foi útil na profilaxia da asma. Ele questionou se teria sido suficiente a dose de 1 mg por dia utilizada no tratamento. Estudos *in vivo* com modelos broncoconstritores sugeriam que a eficácia do cetotifeno é dose-dependente. Efeitos anticolinérgicos, anti-histamínicos e anti-anafilá-ticos foram demonstrados com níveis de 0,0001 mol/L, mas foram fracos ou ausentes com níveis teciduais de 0,000001 mol/L, obtidos com doses habituais⁵⁵. Apesar de termos usado doses maio-res de cetotifeno em nosso estudo (2 mg e 4 mg por dia), nenhuma alteração foi observada na efi-cácia clínica e laboratorial, assim como na hiper-reatividade brônquica à metacolina e na fase tar-dia da asma. Spicak⁵⁶ relatou efeito benéfico do cetotifeno em relação à redução do número de medicações acessórias utilizadas. Tendência se-melhante não foi observada em nosso estudo.

O efeito colateral mais comum associado ao ce-totifeno em estudos clínicos prévios foi a seda-ção. O medicamento parece afetar 10% a 15% dos pacientes adultos e 6% das crianças⁵⁷, geral-mente na fase inicial do tratamento. Este feito também não foi observado em nosso trabalho.

Concluimos, portanto, não haver qualquer dife-rença estatisticamente significativa em relação à eficácia clínica do cetotifeno e do placebo em cri-anças com asma brônquica leve a moderada, comprovando que a eficácia clínica do cetotifeno não dependeu da dose empregada. Portanto, o cetotifeno não se mostrou eficaz na profilaxia da as-ma na faixa etária estudada.

Referências bibliográficas

1. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:893.
2. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman PO, Howarth PH, Holgate ST. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev*

prova de função pulmonar. Além disso, somente as crianças que apresentaram fase tardia da asma, documentada pelo teste de bron-coprovação com antígeno (*D. pteronyssinus*), foram incluídas no estudo.

Crianças que fizeram uso de corticóide e de cromoglicato dissódico nos últimos seis meses, anti-histamínicos de última geração (terfenadina, astemizole, loratadina) nos últimos três meses e/ou imunoterapia nos últimos doze meses foram excluídas do trabalho. Os pacientes não poderiam apresentar qualquer doença crônica do tubo gas-trointestinal, do fígado e dos rins, ou doenças de repercussão sistêmica que poderiam influenciar na absorção, no metabolismo e na excreção da substância estudada, bem como qualquer outra condição que pudesse interferir na avaliação tera-pêutica. A exclusão de pacientes baseada nestes dois últimos critérios ficou a cargo da avaliação individual do pesquisador.

Os pacientes foram divididos de forma rando-mizada em três grupos de tratamento (A, B e C) para receber esquema terapêutico previamente determinado durante 24 semanas, ou seja, seis meses. No grupo A, o cetotifeno foi administrado por via oral, na dose de 2mg (2 cápsulas de 1mg) de 12 em 12 horas; no grupo B, o cetotifeno foi administrado por via oral na dose de 1mg (1 cápsula contendo a droga ativa e 1 cápsula contendo placebo), de 12 em 12 horas; e, no grupo C, o pla-cebo foi administrado também por via oral, na forma de 2 cápsulas, de 12 em 12 horas.

Toda medicação necessária ao estudo foi ad-quirida em farmácia de manipulação, em forma de cápsulas, sem qualquer vínculo com laborató-rios farmacêuticos. A fim de preservar a natureza duplo-cega do estudo, as cápsulas usadas nos três grupos de tratamento foram idênticas. A atividade da medicação em estudo não foi testada. O uso de drogas concomitantes foi permitido, desde que não interferisse na avaliação da droga em estudo ou nas provocações com metacolina e antígeno.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comi-tê de Ética em Pesquisa (CEP) de nossa institui-ção, reconhecido pelo Conselho Nacional de Éti-ca e Pesquisa, do Ministério da Saúde²⁴.

Preenchidos estes critérios e com o consenti-mento escrito de pais e/ou responsáveis, os paci-entes foram submetidos a exame físico e testes alérgicos, seguidos de prova de função pulmonar e provocação com metacolina, conforme protoco-los previamente estabelecidos^{25, 26}. No dia seguin-te, os pacientes realizaram teste de provocação com *Dermatophagoides pteronyssinus*, de acordo com protocolo recomendado pela American Aca-demy of Allergy Asthma and Immunology^{27, 28}. O antígeno utilizado no teste alérgico e na provoca-ção foi o *Dermatophagoides pteronyssinus* (Laboratório Bayer, de Washington, Estados Uni-dos), padronizado em unidades alérgicas (AU). A concentração máxima de antígeno utilizada foi de 1000 AU. Considerou-se como fase tardia a que-da de 15% nos valores de VEF₁, em relação ao valor basal, verificada no período de duas a oito

Respir Dis 1990; 142:434-57.

3. Holgate ST, The immunopharmacology of mild as-thma. *J. Allergy Clin Immunol* 1996;98:S 7-16.
4. Grant SM, Goa KL, Fitton A, Sorkin EM: Ketoti-fen: A review of its pharmacodynamies and phar-macokineties properties, and therapeutuc use in as-thma and allergy disorders. *Drugs* 1990; 40(3): 412-448.
5. Aas, KV. Effects of ketotifen and clemastine on passive transfer of reaginic reaction. *Allergy*, 1979; 34:121-124.
6. Martin U, Romer D. The pharmacological proper-ties of a new orally active antoanaphylatic com-pound: Ketotifen, a benzocycloheptathiophene. *Arzneimittel-Forschung Drug Res* 1978;28:770-782.
7. Martin U, Baggiolini M. Dissociation between the anti-anaphylatic and the anti-histaminic actions of ketotifen. *Arch. Pharmacol* 1981;316:186-189.
8. Morley J, Sanjar S, Page C P. The platelet in as-thma. *Lancet* 1984;17:1142-1144.
9. Gobel P. The protective effect of ketotifen in bronchial asthma. *J Int Med Res* 1978;6:79-85.
10. Gobel P. Efficacy and tolerability of oral ketotifen in the long term prophylatic treatment of bronchial asthma. *Pharmatherapeutica* 1979;2:153-158.
11. Graff-Lonnevig V, Kusoffsky E. Comparison of clinical effect of ketotifen and DSCG in pollen-in-duced childhood asthma. *Allergy* 1980;35:341-348.
12. Hambleton G. Comparison of ketotifen and diso-dium cromoglycate in perennial asthma in chil-dren. *Res Clin Forums* 1982;4:31-33.
13. Hruskovic, I. Evaluation of prophylactic treatment of asthma in children: a double-blind controlled study. *Allergol Immunopathol* 1980;8:476.
14. Naspitz CK, Freire CAR. Evaluation of ketotifen in the prophylactic treatment of bronchial asthma in children. *Allergol et Immunopathol* 1988;16(1): 27-31.
15. Carswell F, Stratton D, Hughes AO. Controlled trial slow release theophylline and ketotifen in young asthmatics. *Br J Dis Chest* 1981;75:316.
16. Groggins RC, Hiller EJ, Milner AD, Stokes GM. Ketotifen in the prophylaxis of childhood asthma. *Arch Dis Child* 1981;56:304-305.
17. Osterballe O, Nielsen EAL. The protective effect of a new agent, ketotifen group, in the treatment of childhood asthma. *Allergy* 1979;34:125-129.
18. Taylor B, Ford R. Ketotifen in childhood asthma: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Allergy* 1979;9:241-243.
19. Loftus BG, Price JF. Long-term placebo controlled trial of ketotifen in the management of preschool children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:350-355.
20. Volovitz B, Varsano I, Cumella JC, Jaber L. Effi-cacy and safety of ketotifen in young children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:526-30.

horas, após a inalação do antígeno. Todos os pacientes apresentaram reação imediata e tardia. Os exames de função pulmonar foram realizados em espirômetro (Collins Survey III), computadorizado e padronizado pelos critérios da American Thoracic Society (ATS), utilizando como valores normais aqueles determinados por Polgar^{58, 59} e Knudson^{60, 61}. Para os testes de provocação foi utilizado o dosímetro Collins, acoplado a um nebulizador DeVilbiss. As doses crescentes de metacolina ou antígeno foram aplicadas por nebulização intermitente. As provocações com metacolina foram feitas sempre no período da tarde e as provocações com antígeno iniciadas pela manhã, estendendo-se por todo o dia⁶².

Comprovada a presença da fase tardia, os pacientes foram agrupados em um dos três grupos terapêuticos (A, B e C), segundo seqüência numérica aleatória, programada para que os grupos tivessem o mesmo número de pacientes. A droga em estudo foi administrada a partir do dia seguinte, quando foi iniciado também o preenchimento de um diário de avaliação clínica.

Os pacientes foram avaliados nas semanas 4, 8, 12, 16, 20 e 24, quando foram submetidos a exame físico completo e se verificou o preenchimento correto do diário de avaliação clínica, bem como o consumo adequado da medicação fornecida. Além disto, foram avaliadas a gravidade e frequência das manifestações clínicas e registrado o consumo de medicações acessórias permitidas, como as teofilinas, os beta 2 adrenérgicos e a prednisona por período menor ou igual a cinco dias. Nas semanas 12 e 24, além dos procedimentos referidos acima, o paciente era submetido a teste de provocação com metacolina e com antígeno em dias subsequentes. Após a semana 24, a droga em estudo foi suspensa.

A determinação do tamanho da amostra foi baseada em teste bilateral, em que a hipótese nula foi a igualdade entre a droga em estudo e o placebo para eficácia global do tratamento. Estimando-se uma eficácia de 70% para os pacientes que usaram o cetotifeno e de 15% para aqueles que tomaram placebo, foram necessários 15 pacientes em cada grupo terapêutico, buscando-se atingir 80% de possibilidade de se detectar esta diferença na eficácia do tratamento (beta=0,20), com nível de significância de 5% (alfa=0,05). O tamanho da amostra foi calculado pela estatística "z" para comparação de proporções variáveis dicotomizadas²⁹. Todos os dados coletados foram codificados e computadorizados com auxílio de questionário desenvolvido em programa EpilInfo³⁰, com o qual procuramos garantir a confiabilidade das informações obtidas.

A avaliação da eficácia clínica da medicação utilizada ficou a critério do investigador, que levou em conta, em cada retorno dos pacientes, a história clínica de cada um deles, enfatizando o número de crises, o tempo de duração das mesmas, a necessidade de medicação auxiliar e o período em que o paciente permaneceu assintomático. Além disso, a eficácia clínica foi avaliada também pela análise das diversas provas de função pulmonar, realizadas nos retornos dos

21. Craps I. Prophylaxis of asthma with ketotifen in children and adolescents: A review. *Pharmacothe-rapeutica* 1979;2:153-158.
22. Kennedy GR. Metabolism and pharmacokinetics of ketotifen in children. *Res Clin Forums* 1982;4:17-20.
23. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJ. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatric Pulmonology* 1998;25:1-17.
24. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. *Cadernos de Ética em Pesquisa*. Ano II, número 2, Fevereiro/1999.
25. Hargreave F E, Ramsdale E H. Airway hyperresponsiveness to methacholine or histamine in asthma: Mechanisms. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, ed *Allergy principles and practice*. 3ª ed, St. Louis: CV Mosby; 1988. p. 999.
26. Williams PV, Shapiro G. Inhalation bronchoprovocation in children. In Spector SL, ed *Provocation testing in clinical practice*. 1ª ed, New York: Marcel Dekker; 1995. p. 425.
27. Rosenthal RR. Inhalation challenge in asthma. In Kaplan AP, ed *Allergy*. 1ª ed, New York: Churchill Livingstone Inc; 1985. p. 241-53.
28. Spector SL. Allergen inhalation challenges. In Spector SL, ed *Provocation testing in clinical practice*. 1ª ed, New York: Marcel Dekker; 1995. p. 325.
29. Everitt BS. *The analysis of contingency tables*, 1ª ed, New York: John Wiley & Sons Inc., 1977.
30. Dean AG. *EpilInfo, a word processing, Database, and statistics system for epidemiology on micro-computers*. Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1990.
31. Suyama E. Modelos de efeitos aleatórios para dados longitudinais. 40ª Reunião anual da região brasileira da Sociedade Internacional de Biometria e 6ª simposio de estatística aplicada à experimentação agrônoma, Ribeirão Preto, 1995. *Minicursos*. Ribeirão Preto: USP, 1995.
32. Soares JF, Bartman FC. *Métodos estatísticos em Medicina e Biologia*. 1ª ed, Rio de Janeiro: IMPA, 1983.
33. Colton T. *Statistics in Medicine*, 1ª ed, Baltimore: little Brown and Company, 1974.
34. Brasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:806-817.
35. Laitinen LA, Heino M, Latinen A. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131: 599-606.
36. Glynn AA, Michaels L. Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma. *Thorax* 1960; 15:142-153.
37. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ. Eosinophils and mast cells in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:62-69.
38. Frigas E, Loering DA, Gleich GL. Cytotoxic effect of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* 1980;42:35-43.

pacientes. Estes parâmetros foram sempre comparados com aqueles obtidos no retorno anterior. O paciente e/ou seus responsáveis posicionaram-se de forma subjetiva em cada retorno em relação à eficácia ou não do tratamento estabelecido.

A tendência de evolução dos pacientes durante o tratamento foi avaliada por análise de regressão, usando um modelo auto-regressivo de primeira ordem. Isto é, para cada variável resposta (y) ajustou-se um modelo de regressão linear múltiplo, em que a variável dependente era a diferença entre dois períodos consecutivos ($y = y_{i+1} - y_i; i = 0 \dots 5$)³¹. O tempo de acompanhamento e os grupos de tratamento foram as co-variáveis. Além disto, gráficos de diagrama de caixa (*boxplot*)^{32, 33} foram utilizados para mostrar a evolução das variáveis de eficácia do tratamento durante o tempo de acompanhamento dos pacientes.

Para se medir a eficácia global dos tratamentos em relação a uma melhora do quadro clínico dos pacientes, foi utilizado um critério de análise conjunta envolvendo cinco variáveis: resultados laboratoriais de VEF₁, PD₂₀ para metacolina e PD₂₀ para antígeno e as variáveis de percentual de dias assintomáticos e percentual de dias sem uso de medicação acessória. Para cada paciente foram calculados coeficientes de correlação de Spearman (ρ), avaliando a associação entre o tempo de tratamento e as cinco variáveis de eficácia (quadro 1). O tratamento foi considerado eficaz quando: o paciente apresentou melhora no critério maior e em um dos critérios menores; ou quando ocorreram três dos quadros critérios menores. Qualquer valor positivo para o coeficiente de correlação entre o tempo e a variável de eficácia ($\rho > 0$) definiu uma melhora da respectiva variável.

Resultados

Foram estudadas 45 crianças, maiores de seis anos de idade, com média de 9,5 de desvio de padrão de três anos. Vinte e sete (60%) crianças eram do sexo masculino e 18 (40%) do sexo feminino.

Das crianças selecionadas inicialmente, seis (13%) foram excluídas do trabalho: quatro por falta de retorno, duas por falta de aderência ao protocolo. A proporção de perdas em cada grupo foi de 1/15 (7%) no grupo A (2 mg de cetotifeno de 12 em 12 horas), 3/15 (20%) no grupo B (1 mg de cetotifeno de 12 em 12 horas) e 2/15 (13%) no grupo C (placebo).

Portanto, o total de crianças efetivamente estudadas e acompanhadas durante seis meses foi de 39 (14 no grupo A, 12 no grupo B e 13 no grupo C). Em relação a estas 39 crianças ([tabela 1](#)), não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos no que se refere à idade ($p=0,805$), sexo ($p=0,209$), peso ($p=0,584$), estatura ($p=0,506$), intervalo entre crises ($p=0,584$) e ao uso prévio de imunoterapia ($p=0,324$), bem como em relação aos valores basais de função pulmonar (VEF₁ e CVF), PD₂₀ para metacolina ($p=0,106$), PD₂₀ para antígeno ($p=0,330$) e para o tempo em que ocorreu a fase tardia ($p=0,090$).

39. Hogg JC, Eglesston PA. Is asthma an epithelial disease? *Am Rev Respir Dis* 1984;129:207-208.
40. Hastie AJ, Loegering DA, Gleich GJ. The effect of purified human eosinophil MBP on mammalian ciliary activity. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:848-853.
41. Metzzer WJ, Richerson HB, Warden K. Broncho-alveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen bronchoprovocation. *Chest* 1986;89: 477-483.
42. Kay AB. Inflammatory cells in allergic disease. In Holgate ST, ed *Mast cells, mediators and disease* 1st ed, London: Kluwer Academic Publishers; 1988. p. 227-239.
43. Plaut M, Pierce JH, Watson CJ. Mast cell lines produce lymphokines in response to cross linkage of FcR1 or to calcium ionophores. *Nature* 1989; 339:64-67.
44. Griffin M, Weiss WJ, Leitch GA. Effects of leukotriene D on the airways in asthmatics. *N Engl J Med* 1983;308:436-439.
45. Lai CKW, Holgate ST. The mast cell in asthma. In: Kay AB, ed *Clinical Immunology and allergy. The allergic basis of asthma*. 1st ed, London: Balliere Tindall; 1988. p. 37-65.
46. Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:527-537.
47. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators in asthma. *Pharmacol Rev* 1988;40:49-84.
48. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:71-75.
49. Chung KF. Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma. *Thorax* 1986;41: 657-662.
50. Brodde OE, Brinkman M, Schemut R. Terbutalin induced desensitization of human lymphocyte beta-2-adrenoreceptors. Accelerated restoration of beta-2-adrenoreceptor responsiveness by prednisone and ketotifen. *J Clin Invest* 1985;76:1096.
51. Morley J, Page CP, Sanjar S. Pharmacology of the late response to allergen and its relevance to asthma prophylaxis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77:73.
52. Morley J, Page CP, Mazzoni L, Sanjar S. Effects of ketotifen upon responses to platelet activating factor: A basis for asthma prophylaxis. *Ann Allergy* 1986;56:335.
53. Neijens HJ, Knol K. A multicentre study on the efficacy of ketotifen in wheezy infants. *Triangle (En.)* 26, Suppl. 1, pp 29-34(1987).
54. Tinkelman DG, Moss BA, Bukantz SC. A Multi-center trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophylline, and placebo in atopic asthma. *J Allergy Immunol* 1985;76:487-97.
55. Loftus BG, Price JF, Heaton RW, Costello JF. Effects of ketotifen on in vitro bronchoconstriction. *Clin Allergy* 1985; 15:465-71.
56. Spicak V. Oral prophylaxis of bronchial asthma in children. *Respiration* 1980; 39(suppl 1):18.
57. Craps L. Prophylaxis of asthma with ketotifen in children and adolescents. *Pharmacotheurapica* 1983;3:314.

Com relação à tendência de evolução dos pacientes durante o tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa no percentual de dias assintomáticos ($p=0,226$) e no percentual de dias em uso de medicação acessória ($p=0,822$) durante os seis meses nos três grupos estudados.

Na [figura 1](#) estão exibidos os diagramas de caixa (*boxplot*) do percentual dos dias assintomáticos, valores de VEF_1 , PD_{20} para metacolina e PD_{20} para antígeno, do primeiro ao sexto mês, em cada grupo de estudo. Em todas estas medidas os gráficos de diagrama de caixa se superpõem, indicando que não há alteração nestas variáveis, sejam ao longo do tempo ou em cada grupo de estudo. Tanto os valores de VEF_1 ($p=0,921$), quanto os valores de PD_{20} para metacolina ($p=0,705$) e PD_{20} para antígeno ($p=0,928$) mantiveram-se inalterados durante o estudo. Ou seja, os valores de função pulmonar mantiveram-se estáveis nos seis meses de estudo e estatisticamente inalterados nos três grupos estudados. A melhora do quadro asmático ocorreu de forma homogênea nos três grupos estudados, independentemente da droga administrada, cetotifeno ($p=0,914$) ou placebo ([figura 2](#)).

Apesar de não terem ocorrido diferenças clínicas e laboratoriais importantes nos três grupos estudados, na opinião subjetiva dos investigadores, houve melhora significativa dos pacientes que usaram placebo (grupo C), quando comparados aos pacientes que utilizaram a droga ativa (grupos A e B), atingindo $p=0,009$. No entanto, quando se considerou a opinião dos pacientes e de seus familiares, não houve diferença entre os grupos estudados ([figura 3](#)). Durante o estudo não foram verificadas reações colaterais importantes em nenhum paciente.

O ganho de peso, comum nos pacientes que usam cetotifeno, ocorreu de forma independente da dose administrada, sendo significativamente positivo somente nos pacientes que receberam cetotifeno ([figura 4](#)). Entre a admissão do paciente e o sexto mês houve um aumento médio de 2,7 kg no grupo A (intervalo de 95% de confiança - I. C. = [1,0; 4,4] kg, $p=0,004$), 2,5 kg no B (I.C.=[0,4; 3,6] kg, $p<0,001$) e 1,8 kg nos pacientes do grupo C, que tomaram placebo (I.C.=[-0,7; 4,3] kg, $p=0,140$).

Discussão

A asma pode ser considerada uma combinação de três fatores: a) obstrução das vias aéreas com reversibilidade espontânea ou farmacológica; b) aumento da resposta das vias aéreas a estímulos endógenos e exógenos; c) inflamação das vias aéreas (2). O conceito de asma como doença inflamatória do pulmão pode ser confirmado pela análise bioquímica e histológica de material obtido de lavado bronco-alveolar ou por biópsia de tecido endobrônquico. Conseqüentemente, a abordagem do tratamento vem se desviando do uso de drogas aliviadoras de sintomas para medicamentos que influenciam os mecanismos patogênicos subjacentes.

Alterações inflamatórias estão presentes nas vias aéreas de pacientes asmáticos, incluindo os com doenças leves³⁴⁻³⁶. A

58. Polgar G, Promadhat V. *Pulmonary function testing in children: Techniques and standards*, Philadelphia, WB Saunders Co., 1971.
59. Polgar G, Weng TR. *The functional development of the Respiratory system from the period of gestation to adulthood*. *Am Rev Respir Dis* 1979;120: 682.
60. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. *The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability and effects of age*. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:587-600.
61. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. *Changes in the normal maximal expiratory flow-volume with growth and aging*. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-734.
62. Chai H, Farr RS, Froehlich LA. *Standardization of bronchial inhalation challenge procedures*. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-327.

Fontes financiadoras: Fundação Felice Rosso
Centro de Apoio à Ciência - Felicoop/Banco Bandeirantes

Endereço para correspondência

Wilson Rocha Filho
Avenida do Contorno, 9681 - Térreo
Telefone 0XX-31-291.6011
Fax 0XX-31-291.5944
30.110-130 - Belo Horizonte - MG

mucosa também está alterada em todos os asmáticos, apresentando de-granulação de mastócitos com ampla infiltração de eosinófilos, associada a um aumento de células mononucleares e neutrófilos. A eosinofilia brôn-quica é comum na asma alérgica³⁷. Os eosinófilos são capazes de produzir mediadores, responsáveis pelas alterações funcionais da asma. Estas células contêm quatro proteínas básicas (proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, peroxi-dase eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilos), que são liberadas após a degranulação de mastócitos e que contribuem para o dano epite-lial, causando exposição das terminações nervo-sas sensitivas que podem ser estimuladas mais ra-pidamente por mediadores, induzindo a bronco-constricção, ao aumento da permeabilidade da mu-cosa e a redução do "clearance" mucociliar³⁸⁻⁴⁰.



Quadro 1 – Critério para a definição de eficácia do tratamento

Critério maior	Critério menor
PD20 para antígeno	PD20 para metacolina VEF ₁ Percentual de dias com uso de medicação acessória Percentual de dias assintomáticos

Tabela 1 – Comparação dos grupos de estudo no período basal.

Variável	Grupos de estudo						Valor-p ^a
	A		B		C		
	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	
	(cetotifeno: 2mg de 12/12h)		(cetotifeno: 1mg de 12/12h)		(placebo)		
Crianças estudadas (n)		14		12		13	
Idade (anos)	9,8	10,0 ± 2,2	8,7	9,3 ± 2,3	10,0	9,5 ± 3,7	0,805
Estatura (cm)	133	135 ± 15	129	130 ± 14	135	136 ± 11	0,506
Intervalo entre crises (meses)	1,0	0,9 ± 0,3	1,0	1,0 ± 0,3	1,0	0,9 ± 0,3	0,825
Peso	28,3	30,8 ± 8,4	25,0	28,2 ± 8,5	31,0	31,7 ± 9,0	0,584
CVF (L)	2,07	2,07 ± 0,59	1,65	1,81 ± 0,59	2,14	2,17 ± 0,63	0,324
CVF (%)	104	106 ± 14	100	104 ± 18	105	109 ± 16	0,704
VEF ₁	1,76	1,68 ± 0,46	1,35	1,48 ± 0,50	1,70	1,76 ± 0,55	0,376
VEF ₁ (%)	86	91 ± 17	84	90 ± 18	92	91 ± 14	0,986
Log (PD20 metacolina)	0,80	0,64 ± 0,81	1,41	1,18 ± 0,58	1,25	1,10 ± 0,62	0,106

Log (PD20 antígeno)	2,287	2,284 ± 1,135	3,055	2,903 ± 0,805	3,426	2,979 ± 0,810	0,330
Fase tardia (horas)	7,0	7,0 ± 0,9	7,0	7,1 ± 0,8	6,3	6,4 ± 0,9	0,090

a: Valor p obtido por análise de variância (ANOVA)
 DP = desvio padrão

Figura 1 – Evolução dos pacientes durante o tratamento.

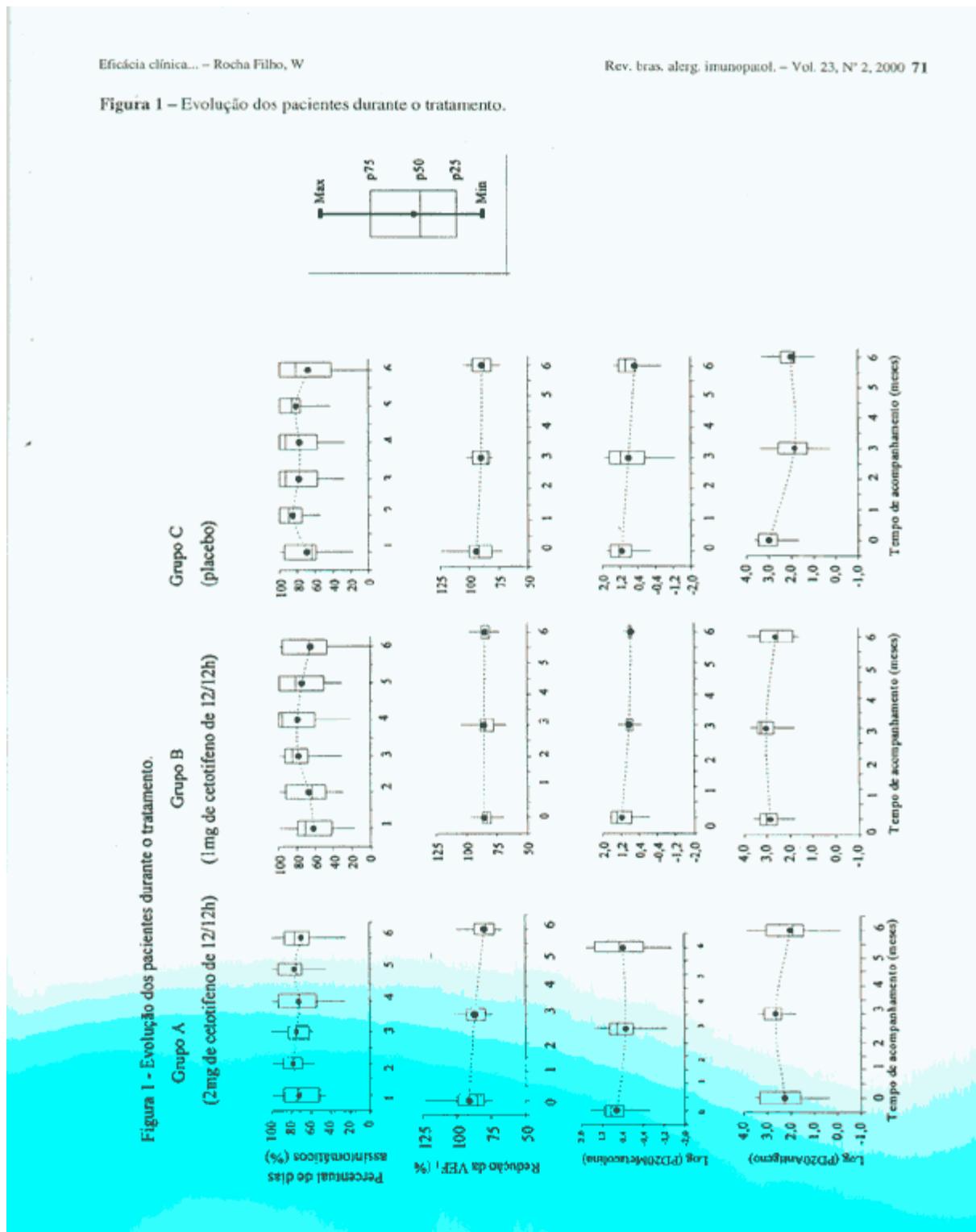


Figura 2 - Observação de melhora do quadro asmático ao longo de seis meses de estudo.

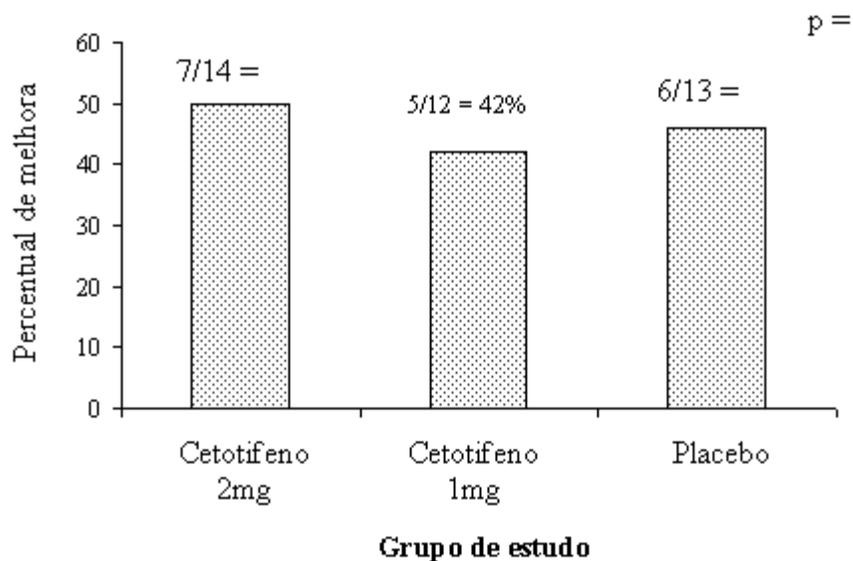


Figura 3 - Opinião subjetiva dos investigadores e dos pacientes em relação à melhora do quadro asmático durante o tratamento.

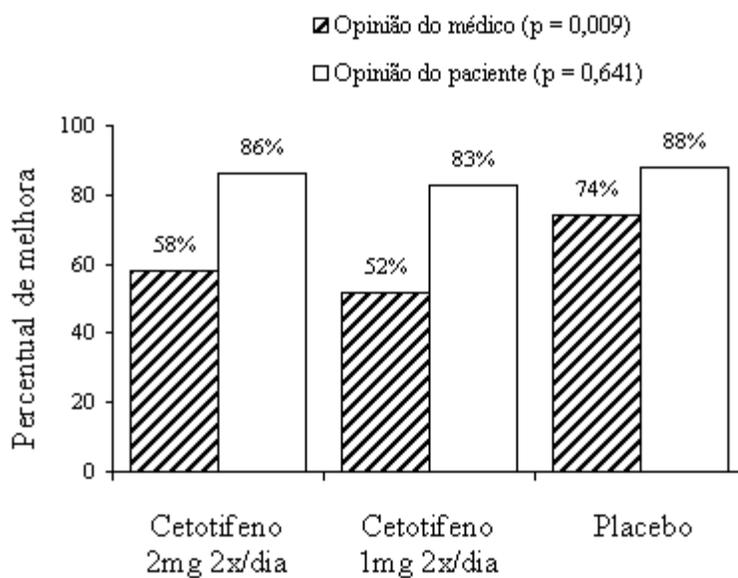
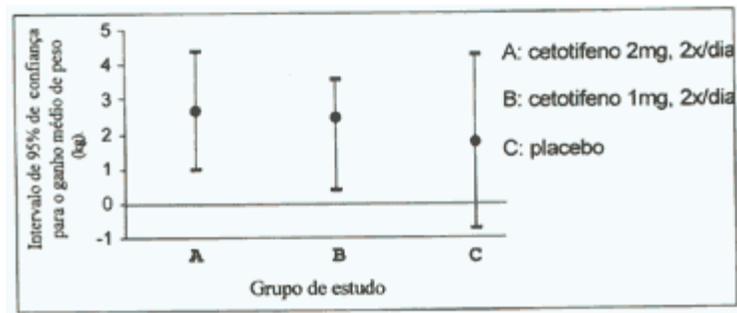


Figura 4 - Intervalo de 95% de confiança para ganho médio de peso (kg) durante seis meses de estudo.



Obs.: o círculo no interior do intervalo de confiança (.) representa o ganho médio (kg).

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000