

Perennial allergic conjunctivitis . An open study with 2% sodium cromoglycate

Clóvis E. S. Galvão¹, José T. B. Giosa², Lúcio F. M. Ribeiro³, Yara A. M. F. Mello⁴, João F. de Mello⁵

1 - Médico do Serviço de Alergia do Hospital do Servidor Estadual/SP, (IAMSPE); 2 - Ex-estagiário do Serviço de Alergia do IAMSPE; 3 - Auxiliar de Ensino da Disciplina de Imunologia e Alergia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas de Santos; 4 - Diretora-clínica do Serviço de Alergia do Hospital Edmundo Vasconcelos; 5 - Diretor do Serviço de Alergia do IAMSPE

Resumo

Objetivo: Estudo aberto para avaliar a eficácia do cromoglicato dissódico a 2% em gotas oculares, no tratamento da conjuntivite alérgica perene, durante o período de seis semanas.

Métodos: Um grupo de 27 pacientes com conjuntivite alérgica perene foi selecionado no Serviço de Alergia do Hospital do Servidor Estadual em São Paulo. Eles foram orientados a usar colírio de cromoglicato de sódio a 2% durante um período de seis semanas, para investigar a eficácia da droga, a adesão ao tratamento e os efeitos adversos.

Resultados: Todos os sintomas considerados apresentaram melhora estatisticamente significativa, com exceção da fotofobia. Onze efeitos adversos foram relatados, sete destes por pacientes com queixa de queimação ou irritação ocular. De modo geral a aceitação foi considerada satisfatória (85% aceitaram completamente na primeira reavaliação) assim como a obediência na prescrição, especialmente levando-se em consideração que a falta do uso ocorreu principalmente devido ao esquecimento.

Conclusão: Sessenta por cento dos pacientes consideraram o cromoglicato dissódico a 2% bastante ou moderadamente eficaz no tratamento da conjuntivite alérgica perene, avaliação esta coincidente com a do médico investigador em 65% dos casos.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(5):145-150 Conjuntivite alérgica perene – tratamento – cromoglicato dissódico

Abstract

Objective: This open study was carried out on 27 patients to evaluate the efficacy of 2% sodium cromoglycate eye drops in the treatment of perennial allergic conjunctivitis, for a period of six weeks.

Method: A group of 27 patients with perennial allergic conjunctivitis was selected at the Allergy Department of Hospital do Servidor Estadual in São Paulo. They were asked to use 2% sodium cromoglycate eye drops during a six week period, to investigate drug efficacy, compliance, and adverse effects.

Results: A significant relief was observed in all the symptoms considered in this study, except the photophobia. Eleven adverse events were reported, seven of them consisted in irritation and burning sensation in the eyes. The drug was well accepted by the patients.

Conclusion: Sixty percent of patients considered the 2% sodium cromoglycate at least moderately effective in the treatment of perennial allergic conjunctivitis and that was the opinion of the investigator in 65% of the cases.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(5):145-150 Perennial allergic conjunctivitis – treatment - 2% di-sodium cromoglycate.

Avaliamos também a aderência ao regime de dosagem. Na visita 2, cinco pacientes falharam na adesão: dois por reações adversas e o restante por esquecimento. Na visita 3, novamente cinco pacientes falharam no uso regular da medicação: quatro por esquecimento e o outro por melhora dos sintomas. Finalmente, na visita 4 dois pacientes falharam por esquecimento. Os resultados estão resumidos na tabela 4.

Tabela 4 - Resumo da complacência dos pacientes.

Opinião do investigador	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Adesão	22	18	19
Não adesão	5	5	2
Interrupção	0	4	6

A avaliação clínica dos sintomas feita nas visitas 1, 2, 3 e 4 mostrou que houve melhora significativa em todos os sintomas considerados, com exceção da fotofobia na visita 2. ([tabela 5](#))

Dez dos 27 pacientes foram excluídos ao longo do estudo, sete deles devido à não cooperação, dois devido à suspeita de reações adversas e um por interrupção do tratamento.

Na visita 4, pacientes e médico

Introdução

A conjuntivite alérgica freqüentemente envolve prejuízo para a acuidade visual, além disso é importante tanto por sua freqüência quanto por sua gravidade. Para diagnosticar conjuntivite alérgica, os médicos devem conhecer sua fisiopatologia e aspectos clínicos, capacitando-os desta forma a escolher o melhor e mais adequado tratamento entre as várias alternativas. Na ocasião deste estudo o cromoglicato dissódico aparecia como uma alternativa profilática promissora, capaz de prevenir a reação alérgica. Assim sendo, surgiu a idéia de realizar este estudo para avaliar a eficácia e aceitabilidade do cromoglicato dissódico a 2% em gotas oculares, no tratamento da conjuntivite alérgica perene no Serviço de Alergia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (IAMSPE).

Material e métodos

Participaram do estudo 27 pacientes com conjuntivite alérgica perene que procuraram o Serviço de Alergia do IAMSPE. Foram selecionados apenas os pacientes com idade igual ou superior a doze anos, com diagnóstico confirmado de conjuntivite alérgica perene e que apresentavam sintomas oculares graves o suficiente para requerer tratamento e ainda pacientes que se mostraram cooperativos e hábeis para preencher o cartão diário de sintomas. Estes pacientes foram orientados sobre os objetivos do estudo, dando o consentimento escrito para sua participação.

Foram excluídos do estudo os pacientes com doenças oculares adicionais ou infecções, mulheres grávidas ou com risco de engravidar, além de mulheres lactantes, os pacientes em uso de outra medicação tópica ocular, corticosteróides ou anti-histamínicos sistêmicos, aqueles que tinham usado lentes de contato por um mês antes da primeira avaliação clínica, os pacientes com sensibilidade conhecida ao cloreto de benzalcônio e/ou edetato de sódio (EDTA) e os pacientes com conjuntivite papilar gigante ou conjuntivite vernal.

Todos os pacientes receberam uma solução de cromoglicato dissódico a 2% apresentado como frasco de 5 ml de gotas oculares, preservado com 0,01% de cloreto de benzalcônio e contendo adicionalmente 0,01% de EDTA (usado para estabilizar a solução). A posologia prescrita foi de duas gotas em cada olho, quatro vezes ao dia, em intervalos regulares. Cada gota da solução continha aproximadamente 0,8 mg de cromoglicato dissódico. O tratamento testado foi realizado durante um período de seis semanas.

Nenhuma outra medicação ocular foi permitida durante o período do estudo. O paciente foi orientado a anotar no cartão diário o uso de qualquer terapia adicional. Também não foi permitido o uso de lentes de contato durante o estudo.

Os pacientes foram incluídos no estudo após concluído o diagnóstico de conjuntivite perene, respeitando-se os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Foram realizadas quatro avaliações clínicas denominadas visitas 1, 2, 3 e 4 que tinham intervalo de 15 dias entre si. Na visita 1 o paciente recebeu um cartão para anotação diária dos sintomas, e orientação quanto ao uso do cromoglicato, e eventuais efeitos adversos.

Para avaliar a eficácia do tratamento o investigador registrou os seguintes escores de sintomas em cada visita, considerando:

- condição global do olho
- prurido
- dor / sensação de areia nos olhos
- fotofobia
- lacrimejamento

fizeram uma avaliação global da eficácia do cromoglicato. Em todos os casos que o paciente terminou o estudo ambos consideraram o cromoglicato efetivo. Ses-senta por cento dos pacientes que completaram o estudo acharam que a droga foi pelo menos moderadamente efetiva e em 65% dos casos, o médico investigador compartilhou da mesma opinião.

Nenhum paciente do estudo apresentava mais de 65 anos. Não houve morte ou gravidez relatada durante o estudo.

Discussão

Como citado inicialmente, a conjuntivite alérgica perene é uma doença importante por sua freqüência e gravidade, levando muitas vezes a danos na acuidade visual. O objetivo do tratamento varia de acordo com os sintomas e outras características da reação alérgica. Em geral, o tratamento é baseado principalmente no controle ambiental, farmacoterapia e imunoterapia específica. Vasoconstritores tópicos, descongestionantes, anti-histamínicos ou mesmo as associações entre estas drogas têm sido constantemente utilizadas para o alívio dos sintomas agudos ou persistentes, ou ainda como uma tentativa de diminuir os efeitos colaterais do tratamento prolongado com os corticóides tópicos. O cromoglicato dissódico age como profilático e é capaz em muitos casos de prevenir as reações alérgicas representando uma alternativa válida e efetiva aos corticóides tópicos em várias situações¹.

Foi realizado um estudo aberto com cromoglicato dissódico (2% em solução aquosa) apresentado como gotas oculares, administrado em 27 pacientes dos quais 17 completaram o período de seis semanas de

- hiperemia

Usando uma escala de 0 a 4 como descrito abaixo:

- 0- nenhum sintoma
- 1- sintomas leves (somente relatados, sem causar incômodo)
- 2- sintomas moderados (relatados com algum in-cômodo, mas tolerados)
- 3- sintomas graves (graves sem interferir com as atividades diárias)
- 4- sintomas muito graves (intoleráveis, interrompendo as atividades diárias)

Os pacientes usaram uma escala semelhante para registrar os sintomas diariamente no cartão diário. Ambos, paciente e investigador fizeram uma avaliação global da eficácia na visita 4 usando a seguinte escala:

- 1. muito efetivo
- 2. moderadamente efetivo
- 3. efetivo
- 4. nenhuma alteração
- 5. apresentou piora

A segurança foi avaliada pelo registro de qual-quer reação adversa observada pelo paciente a cada visita clínica.

Em cada visita o paciente foi questionado diretamente a respeito da ocorrência de qualquer evento adverso desde a última visita. Todas as reações adversas relacionadas ou não à droga foram documentadas imediatamente pelo investigador no questionário próprio, que inclui a data de início, a descrição da reação adversa, gravidade, duração, significado clínico, atitude tomada, resultado e opinião do investigador sobre a associação entre o tratamento e a reação.

Os escores do cartão diário foram avaliados considerando-se a média para cada período entre as visitas. As alterações dos períodos entre as visitas (denominados períodos 1, 2 e 3) foram analisados pelo teste de Wilcoxon. O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi de 5%. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SAS.

Resultados

Vinte e nove pacientes participaram do estudo, realizado entre julho de 1990 e fevereiro de 1992 no Serviço de Alergia do HSPE/SP.

Dois pacientes foram excluídos do estudo por não retornar à visita 2. Dez pacientes foram retirados ao longo do estudo e em nenhuma delas foi em consequência da falência do tratamento.

Os 27 pacientes que permaneceram inicialmente no estudo apresentavam idades

tratamento. Eles tiveram melhora significativa de todos os sintomas analisados, levando os pacientes e mesmo os investigadores a considerar o cromoglicato dissódico como eficaz em pelo menos 60% dos casos. Este achado confirma o de outros autores². Mesmo quando comparado a outras drogas como a levocabastina, o nedocromil, e terfenadina administrada por via oral, o cromoglicato foi considerado eficaz³⁻⁷ embora haja relatos apontando o cromoglicato dissódico ligeiramente inferior a algumas destas drogas⁸⁻¹⁰.

De acordo com os nossos resultados a aceitação do cromoglicato foi satisfatória. Observamos boa adesão ao regime posológico. Existem estudos comparando a eficácia do cromoglicato dissódico a 4% em duas aplicações diárias similar ao esquema adotado em nosso trabalho e os resultados mostram uma eficácia semelhante¹¹, portanto o uso do cromoglicato mais concentrado na posologia de duas aplicações ao dia pode melhorar ainda mais a adesão ao tratamento, uma vez que alguns trabalhos mostram maior eficácia com o uso regular do cromoglicato, ao invés de usá-lo apenas quando o paciente está sintomático^{12, 13}. A segurança da medicação também foi considerada boa. Onze eventos adversos foram relatados. Sete pacientes informaram irritação ou ardência nos olhos, um relatou turvação visual, um sofria de bloqueio nasal e espirros, enquanto outro relatou tonturas. Com exceção de tonturas, todos os outros estavam possivelmente relacionados ao uso do cromoglicato dissódico, sendo todos considerados de leve intensidade, tanto que apenas dois pacientes foram afastados do estudo por irritação ocular. O paciente que tinha queixas de tonturas foi excluído da análise de eficácia devido ao uso regular de anti-histamínicos,

variando entre doze e 59 anos (média de 30,3 anos), sendo oito do sexo masculino e 19 do sexo feminino. Os sintomas relatados na primeira avaliação estão resumidos na tabela 1.

Nas visitas 2, 3, 4 avaliou-se a aceitação do uso do medicamento, eventuais efeitos adversos, além dos parâmetros clínicos. Dois pacientes na visita 2, referiram reação local após aplicação das gotas oculares. Três pacientes (dois na visita 2 e um na visita 4) o aceitaram com reservas, relatando leve ardência após o uso da medicação. A aceitabilidade ao tratamento está resumida na tabela 2.

Tabela 1 - Sintomas relatados na 1ª avaliação.

Prurido	26
Hiperemia	25
Lacrimajamento	12
Edema	10
Ardência	5
Fotofobia	5
Sensação de areia	2
Secreção ocular	1
Infecção	1
Visão embaçada	1
Diminuição da acuidade	1

Tabela 2 - Aceitabilidade ao cromoglicato dissódico gotas oculares.

Resposta do paciente	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Aceitou	23	23	20
Aceitou com reservas	2	0	1
Não aceitou	2	0	0
Interrompeu	0	4	6

Com relação aos efeitos adversos, todos foram classificados pela Terminologia de Efeitos Adversos da Fisons (FAET). Dos 27 pacientes que retornaram à visita 2, sete relataram irritação e ardência e um paciente turvação visual, um queixou-se de bloqueio nasal e espirros e outro de tonturas. Apenas dois pacientes foram afastados do estudo devido aos efeitos adversos que apresentaram. Os efeitos adversos referidos encontram-se resumidos a seguir na tabela 3.

Tabela 3 - Efeitos adversos

Queixa	Nº de pacientes
Ardência ocular	5
Irritação ocular	2
Turvação visual	1
Bloqueio nasal	1
Espirros	1
Tonturas	1
Pacientes com queixa	8
Nº de eventos	11

que foram considerados os responsáveis pela queixa.

Concluímos desta forma que o cromoglicato dissódico pode ser considerado como boa alternativa no tratamento da conjuntivite alérgica perene.

Referências bibliográficas:

- Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti PM, Canonica GW. Drug treatment of allergic conjunctivitis. A review of the evidence. *Drugs* 1992, 43:154-76;.
- Montam P, Zetterstrom O, Eliasson E, Stromquist LH. Topical sodium cromoglycate (Opticrom) relieves ongoing symptoms of allergic conjunctivitis within 2 minutes. *Allergy* 1994, 49: 637 – 40.
- Vermeulen L, Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994, 5: 209 – 13.
- El Hennawi M. A double blind placebo controlled group comparative study of ophthalmic sodium cromoglycate and nedocromil sodium in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 1994, 78: 365 – 9.
- Frostad AB, Olsen AK. A comparison of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of pollen provoked allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1993, 23: 406 – 9.
- Leino M, Ennevaara K, Latvala AL, Nordgren P, Posti AM, Suves R, *et al.* Double blind group comparative study of 2% nedocromil sodium eye drops with 2% sodium cromoglycate and placebo eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1992, 22:929-32.
- Leino M, Carlson C, Kilku O, Kumpulainen T, Kyronpalo-kauppinen S, Laaka V, *et al.* The effect of sodium cromoglycate eye-drops compared to the effect of terfenadine on acute symptoms of seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Copenh.* 1992, 70:341-5.
- Abelson MB, George MA, Smith LM. Evaluation of 0.05% levocabastine versus 4% sodium cromoglycate in the allergen challenge model. *Ophthalmology.* 1995, 102: 310 – 6.
- Davies BH, Mullins J. Topical levocabastine is more effective than sodium cromoglycate for the prophylaxis and treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy.* 48: 519 – 24; 1993.
- Caldwell DR, Verin P, Hartwich-Young



R, Meyer SM, Drake MM. Efficacy and safety of lodoxami-ne 0,1% vs cromolyn sodium 4% in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1992, 113: 632 – 7.

11. Leino M, Montan P, Nja F. A double blind group comparative study of ophthalmic sodium cromo-glycate, 2% four times daily and 4% twice daily, in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy.* 1994, 49: 147 – 51.
12. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. So-dium cromoglycate eye drops: regular versus "as needed" use in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994, 94:36-43.
13. Collum LM, Fitzsimon S, Hillery M, Collum A, Power WJ, Pelikan Z, *et al.* Twice daily 4% so-dium cromoglycate vs. 2% sodium cromoglycate used four times daily in seasonal (grass pollen) allergic conjunctivitis. *Doc – Ophthalmol.* 1992, 82: 267 – 77.

Endereço para correspondência:

Dr. João Ferreira de Mello
Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE) Serviço de Alergia e Imunologia
Rua Pedro de Toledo, 1800 - Bloco A – 4º Andar Vila Clementino
04029-000 - São Paulo - SP

Tabela 5 - Avaliação clínica - escore de sintomas.

	Condições gerais do olho				Prurido				Sensação de areia				Fotofobia				Lacrimejamento				Hiperemia			
	Visita nº				Visita nº				Visita nº				Visita nº				Visita nº		Visita nº	4				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3					
% Pacientes c/ escore de:																								
0	0	13	10	25	8	29	35	50	15	29	50	62	37	46	40	69	34	50	55	69	0	25	25	38
1	4	21	40	44	11	25	15	12	15	33	25	19	7	17	20	12	22	17	20	25	15	33	35	31
2	48	62	35	31	33	38	40	38	48	29	15	19	22	25	35	19	18	29	20	6	48	38	<p	[REDACTED]