

AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DO 5028-4P E DO 5375-4A EM PACIENTES ASMATIFORMES (*)

DR. JOAQUIM DE PAULA BARRETO FONSECA, E.A. (**)

DR. ANNIBAL GODAS MARTINS (***)

AP 2404

Cento e sessenta e quatro pacientes asmáticos tomaram de 30 a 60 ml ao dia dos produtos 5028-4 P ou 5375-4 A, dependendo a dose, da idade, do peso e do grupo em que foram colocados neste estudo. Avaliou-se, então, a ação de ambos os preparados, onde predominava um derivado xantínico, na terapêutica de ataque e de manutenção de portadores de processos asmáticos, mostrando os mesmos boa resposta medicamentosa, comprovada pela clínica e provas funcionais dos pulmões.

A análise estatística revelou não haver diferença, pela avaliação dos resultados, entre os produtos experimentados e os bronco-dilatadores do tipo simpatomimético.

A eficácia das drogas bronco-dilatadoras do tipo simpatomimético, nos indivíduos com patologia brônquica espástica (agudas ou crônicas), é bem conhecida (8,13,16). Entretanto, como já está perfeitamente estabelecido medicamentos adrenérgicos, em uso continuado, trazem, frequentemente, efeitos indesejáveis e também taquifilaxia (2,7,12).

Os xantínicos, dentre eles a teofilina, tinham até há algum tempo, como via principal de administração a venosa, algumas vezes a retal, e a oral era tida como ineficaz (18,21).

Com a associação da teofilina a um veículo hidro-alcóolico, pareceu que este produto mostrava, devido provavelmente, a uma melhor absorção, resultados clínicos apreciáveis sem as reações secundárias que caracterizavam, anteriormente, estes fármacos quando ingeridos (9,10,14,23,24,25,26,27).

(*) Produtos fornecidos pela Mead Johnson do Brasil.

(**) Chefe do Departamento de Anestesia e Unidade Resp. da Clínica S. Antônio.

(***) Membro do Departamento de Anestesia e Unidade Resp. da Clínica S. Antônio — Campinas — Est. São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

Cento e oitenta e seis pacientes de idade compreendida entre os 3 e 88 anos fizeram parte deste trabalho. Todos evidenciavam um quadro de espasmo brônquico (bronquíticos, asmáticos e enfisematosos) cujo início variou de meses e anos.

A quase totalidade desses doentes revelou ter-se beneficiado com bronco-dilatadores adrenérgicos (derivados da adrenalina ou do isoproterenol) e muitos deles mostravam evidentes sinais de resistência a essas drogas (20).

Fizemos, então, a avaliação de duas associações medicamentosas, que apresentavam a seguinte composição:

PRODUTO 5028-4P, cada 15 ml contém:

Teofilina	150 mg.
Glicerilguaiaicolato	90 mg.
Cloridrato de metidilazina (Tacaryl)	6 mg.

PRODUTO 5375-4A, cada 15 ml contém:

Teofilina	150 mg.
Glicerilguaiaicolato	90 mg.
Butabarbital	10 mg.
Cloridrato de efedrina	24 mg.

De início, esses fármacos foram administrados a 98 pacientes e observados os resultados clinicamente, através de dados subjetivos e objetivos. Comprovada a resposta clínica favorável, realizou-se então a formação de quatro grupos, de número igual, com um total de 88 pacientes que receberam a seguinte orientação terapêutica:

- 1.º Grupo : — Broncodilatadores (Simpaticomiméticos
— Antibióticos — RPPI
- 2.º Grupo : — Corticóides — Prod. 5028-4P
— Antibióticos — RPPI
- 3.º Grupo : — — — Prod. 5028-4P
— Antibióticos — RPPI
- 4.º Grupo : — — — Prod. 5375-4A
— Antibióticos — RPPI

No primeiro grupo (contrôle) foi administrado um bronco-dilatador simpaticomimético, pesquisando-se antes a presença de resposta positiva ao medicamento.

No segundo empregou-se corticóides, em geral betametasona em doses proporcionais ao peso e à sintomatologia e, como bronco-dilatador e expectorante, o 5028-4P.

Com relação ao terceiro grupo, onde não se usou corticóide, foi empregada apenas a fórmula 5028-4P. E, finalmente, no quarto grupo o produto usado foi o 5375 4A. Em todos os casos, quando indicados, foram empregados antibióticos, de preferência de largo espectro, e a respiração com pressão positiva intermitente (RPPI) como medida de amparo ventilatório, foi uma constante, (1,3,5,6,15,17,19).

De todos os enfermos que compuseram a amostragem, foram tomadas 3 medidas: Capacidade vital (C.V.), volume expiratório forçado em 0,5 segundo (F.E.V._{0,5}) e o volume expiratório forçado em 1 segundo (F.E.V.₁), em ocasiões diversas, cu seja: antes da primeira ingestão da fórmula, e 15 e 30 minutos depois da mesma, (4,22). A seguir os pacientes foram orientados no sentido de tomarem 15 ml (uma colher de sopa), ou 7,5 ml (para criança), cada 6 horas, e as mesmas medidas foram retomadas após 12 e 36 horas. (Tabelas de 1 a 12).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Clínicamente os resultados foram animadores. Houve alívio do broncoespasmo, restabelecimento da drenagem das secreções e conseqüente melhora da ventilação. Apenas 8 pacientes, ainda que subjetivamente bem, não tiveram suas provas funcionais correspondentemente ampliadas. Reações secundárias, discretas, foram observadas: do tipo náusea, presentes em dois casos (Grupo 3); aumento da diurese revelada por dois pacientes (Grupo 2 e 3); pirose foi relatada por três doentes (Grupo 4) e um único enfermo apresentou reação urticariforme (Grupo 4).

Dentro da análise estatística os resultados observados nos diferentes tempos estão expostos nas tabelas de números 1 a 12). Essas tabelas incluem, ainda, em relação a cada caso um valor "esperado" que constitui a estimativa calculada de cada uma das três medidas previstas (C.V., F.E.V._{0,5} e F.E.V.₁).

As tabelas de 1 a 3 referem-se ao Grupo 1, as de 4 a 6 ao Grupo 2, as de 7 a 9 ao Grupo 3 e as de 10 a 12 ao Grupo 4.

TABELA 1 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS DE CV NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 1)

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	4480	3000	1480		1800	2680	3400	1080	3700	780
2	4400	3600	800		3400	1000	3900	500	3500	900
3	3220	1350	1870		1500	1720	3000	200	3100	120
4	3960	1100	2860		2100	1860	2400	1560	3150	810
5	3800	2500	1300		2950	850	3000	800	3200	600
6	2750	1550	1200		2550	200	2850	— 100	3150	— 400
7	5050	3800	1250		3850	1200	4100	950	4150	900
8	3400	3100	300		3350	50	3300	100	3400	000
9	2960	2800	160		3150	— 190	2900	60	3000	— 40
10	3200	2800	400		3400	— 200	3400	— 200	3800	— 600
11	2600	1300	1300		2200	400	1700	900	2000	600
12	3680	2900	780		2400	1280	2800	880	3400	280
13	3400	1300	2100		1400	2000	2700	700	3550	— 150
14	3250	1400	1850		1500	1750	1600	1650	2000	1250
15	3260	3250	10		3350	— 90	3400	— 140	3750	— 490
16	3260	2000	1260		2200	1060	2100	1160	2300	960
17	4300	2000	2300		2950	1390	3200	1140	3700	640
18	5100	4700	400		4820	340	4820	340	4820	340
19	5150	4100	1050		4700	450	4500	650	5150	000
20	3540	1350	2190		2400	1140	2900	640	2900	640
21	3320	3150	170		3500	— 180	3650	— 330	3700	— 380
22	3350	2150	1200		2500	850	2750	600	2800	550
TOTAL			26330			19560		13160		7310

TABELA 2 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS DE FEV₀₅ NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 1)

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	2600	800	1800		600	2000	1200	1400	900	1700
2	2700	1900	800		2000	700	3100	— 400	2200	500
3	2170	700	1470		900	11270	2300	— 130	1500	670
4	2025	700	1325		750	1275	1000	1025	1400	625
5	2450	2400	50		2500	— 50	2300	150	2600	— 150
6	1900	400	1500		1200	700	2050	— 150	1900	000
7	3250	1400	1850		1400	1850	1800	1450	1100	2150
8	3000	1200	1800		850	2150	1000	2000	800	2200
9	2180	1800	300		2600	— 420	2000	180	2200	— 20
10	2100	1400	700		1600	500	2500	— 400	2500	— 400
11	1820	600	1220		1100	720	900	920	1200	620
12	2450	1200	1250		1100	1350	1600	850	1800	650
13	2250	700	1550		900	1350	1850	400	2600	— 350
14	2200	700	1500		800	1400	1200	1000	900	1300
15	2200	2650	— 450		2800	— 600	2850	— 650	2600	— 400
16	2150	1400	750		1500	50	1450	700	1400	750
17	2750	700	2050		1250	1500	1400	1350	1700	1050
18	3250	2400	850		3350	— 100	2450	— 200	3000	250
19	3150	2600	550		3600	— 450	4000	— 850	4100	— 950
20	1900	450	1450		750	1150	1000	900	1000	900
21	1820	2200	— 380		2100	— 280	2250	— 430	2350	— 530
22	2280	1020	1260		1250	1030	2050	230	1300	980
TOTAL			23275			17695		9345		11545

TABELA 3 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS DE FEV₁ NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES GRUPO 2)

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	3550	950	2600		700	2850	1500	2050	1200	2350
2	3600	2200	1400		2600	1000	3300	300	2350	1250
3	2800	800	2000		1000	1800	1600	1200	1700	1100
4	1880	800	1080		900	980	1200	680	1550	330
5	3300	2600	700		2700	600	2600	700	2800	500
6	2350	600	1750		1450	900	2200	150	2200	150
7	4300	2000	2300		1800	2500	2200	2100	1500	2800
8	2280	600	1680		600	1680	800	1480	600	1680
9	2700	2100	600		2950	— 250	2400	300	2600	100
10	2650	1800	850		2200	450	2800	— 150	2800	— 150
11	2200	800	1400		1300	900	1000	1200	1400	800
12	3300	1600	1700		1300	2000	2000	1300	2800	500
13	2900	1050	1850		1050	1850	2150	750	2900	000
14	2900	1000	1900		1000	1900	1300	1600	1000	1900
15	2900	3100	— 200		3200	— 300	3210	— 310	2950	— 50
16	2750	1600	1150		1600	1150	1600	1150	1900	850
17	3600	800	2800		1500	2100	1700	1900	2200	1400
18	4350	3000	1350		3900	450	4300	50	3700	650
19	3250	3250	1000		4200	50	3750	500	4500	— 250
20	2600	600	2000		1000	1600	1200	1400	1200	1400
21	2450	2500	— 50		2450	0000	2500	— 50	2550	— 100
22	3050	1200	1850		1500	1550	2380	670	1550	1500
	TOTAL		31710			25760		18970		18710

TABELA 4 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS DE CV NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 2)

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	4420	3300	1120	2800	1620	4200	220	2800	1620	3000	1420
2	2780	1150	1630	1500	1280	1900	880	1700	1080	2250	530
3	2700	1400	1300	1600	1100	2350	350	2200	500	2200	500
4	3780	2750	1030	2900	880	2900	880	3150	630	3400	380
5	5520	3300	2220	3550	1970	4380	1140	4500	1020	5000	520
6	4910	3580	1330	3600	1310	4100	810	3950	960	4210	700
7	3200	2000	1200	1650	1550	2400	800	1700	1500	1500	1700
8	4880	3600	1280	3600	1280	4300	580	4350	530	4700	180
9	3100	900	2200	1300	1800	1700	1400	1300	1800	1700	1400
10	2900	1600	1300	2200	700	2300	600	2500	400	2500	400
11	3480	2400	1080	2950	530	3400	80	3500	— 20	4350	— 870
12	3480	2200	1280	2350	1130	2700	780	2600	880	3300	180
13	4300	4200	100	4050	250	4650	— 350	4600	— 300	4600	— 300
14	3400	1300	2100	2050	1350	2300	1100	2200	1200	2400	1000
15	3340	2750	590	2700	640	2950	390	3200	140	3200	140
16	3400	3000	400	3100	300	3200	200	3200	200	3600	— 200
17	4720	4750	— 30	4800	— 80	4550	170	4800	— 80	4900	— 180
18	4060	17000	2360	1600	2460	3100	960	3500	560	4400	— 340
19	3450	1100	2350	1200	2250	2300	1150	1600	1850	2100	1350
20	3520	2800	720	2840	680	2900	620	2700	820	2900	620
21	3900	2000	11900	2250	1650	2820	1080	2720	1180	3700	200
22	4320	3300	1020	3550	770	3500	820	3500	820	3500	820
	TOTAL				25420		14660		17290		10150

**TABELA 5 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS
DE FEV₀₅ NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 2)**

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	1450	900	550	1000	450	1600	— 150	900	550	1000	450
2	1900	500	1400	650	1250	850	1050	900	1000	1300	600
3	1850	1100	750	1050	800	1400	450	1300	550	1400	450
4	2400	1830	570	2380	20	2600	— 200	2500	— 100	2600	— 200
5	3350	2100	1250	2400	950	2700	650	1850	1500	3900	— 550
6	3180	1400	1780	2100	1080	2900	280	2600	580	3200	— 20
7	2150	850	1300	850	1300	1050	1100	650	1500	700	1450
8	3100	2400	700	2200	900	2800	300	2750	350	3000	100
9	2100	250	1850	650	1450	500	1600	500	1600	500	1600
10	1950	1200	750	1400	550	1400	550	1450	500	1450	500
11	1700	1700	0000	2200	— 500	2300	— 600	1600	100	1800	— 100
12	2320	1100	1220	1300	1020	1800	520	1400	920	2200	120
13	2400	2000	400	2400	0000	3000	— 600	2600	— 200	3000	— 600
14	1950	500	1450	700	1250	800	1150	700	1250	800	1150
15	3050	2550	500	2000	1050	2800	250	3000	50	2800	250
16	2250	1800	450	1700	550	1600	650	1900	350	1600	650
17	3000	3000	0000	2600	400	3200	— 200	3500	— 500	3800	— 800
18	1950	700	1250	1500	450	1700	250	1600	450	1800	150
19	1930	800	1130	1100	830	1500	430	1100	830	1300	630
20	2350	1400	950	1800	550	800	1550	1300	1050	2200	150
21	2550	1000	1550	900	1650	1800	750	1300	1250	2500	50
22	2220	1400	820	2200	20	2200	20	2400	— 180	2300	— 80
TOTAL			20620		16020		9800		13300		5950

**TABELA 6 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS
DE FEV₁ NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 2)**

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	3450	1150	2300	1300	2150	2000	1450	1200	2250	1200	2250
2	2300	700	1600	750	1550	1000	1300	1100	1200	1450	850
3	2200	1250	950	1200	1000	1600	600	1450	750	1650	550
4	3100	2180	920	2620	480	2700	400	2780	320	2850	250
5	4550	2450	2100	2800	1750	3050	1500	2800	1750	4750	— 200
6	4200	2100	2100	2450	1750	3400	800	3050	1150	3700	500
7	2750	1050	1700	1000	1750	1300	1450	850	1900	950	1800
8	4100	2800	1300	2600	1500	3300	800	3200	900	3500	600
9	2650	400	2250	750	1900	800	1850	600	2050	800	1850
10	2450	1350	1100	1600	850	1600	850	1600	850	1600	850
11	2400	2150	250	2400	0000	2450	— 50	2200	200	2000	400
12	3100	1350	1750	1500	1600	2150	950	1700	1400	2850	250
13	3300	2600	700	2600	700	3500	— 200	3150	150	3400	— 100
14	2550	650	1900	800	1750	1000	1550	900	1650	1000	1550
15	2250	2200	50	1200	1050	2400	— 150	2700	— 450	2200	50
16	2900	2200	700	2200	700	2200	700	2200	700	2200	700
17	4000	3600	400	3500	500	3600	400	3800	200	4200	— 200
18	2850	900	1950	1200	1650	1820	1030	1800	1050	2080	770
19	2600	1000	1600	1200	1400	1700	900	1200	1400	1450	1150
20	3180	2200	980	2300	880	1100	2080	1500	1680	2600	580
21	3500	1150	2350	1100	2400	2050	1450	1550	1950	3000	500
22	3200	2600	600	3000	200	2900	300	2900	300	2900	300
TOTAL			29550		27510		19960		23350		15250

TABELA 7 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS DE CV NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 3)

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	3340	2500	840	2950	390	3150	190	2900	440	3150	190
2	3680	2900	780	3150	530	3100	580	2600	1080	3400	280
3	3640	1200	2440	1700	1940	1600	2040	2150	1490	2150	1490
4	3660	3000	660	3200	460	3200	460	3200	460	3400	260
5	3650	3150	500	3000	650	3200	450	3300	350	3030	620
6	2600	1400	1200	1350	1250	1600	1000	1720	880	1750	850
7	4070	3600	470	3700	370	3700	370	3800	270	3350	720
8	3200	2350	850	3150	50	3420	— 220	3950	— 750	3950	— 750
9	2700	1300	1400	1400	1300	1400	1300	1200	1500	1500	1200
10	4800	5100	— 300	5150	— 350	5350	— 550	5400	— 600	5400	— 600
11	3200	1050	2150	1150	2050	1300	1900	1400	1800	1400	1800
12	4450	3000	1450	3150	1300	3400	1050	3550	900	3450	1000
13	4520	4550	— 30	4500	20	4550	— 30	4600	— 80	4600	— 80
14	3050	2550	500	2750	300	3000	50	3200	— 150	3100	— 50
15	2760	1500	1260	1500	1260	1400	1360	1300	1460	1300	1460
16	3160	2900	260	3020	140	3100	60	3100	60	3350	— 190
17	3800	3300	500	3300	500	3400	400	3400	400	3400	400
18	3650	2430	1220	2200	1450	2700	950	2300	1350	3600	50
19	3450	3900	— 450	4100	— 650	4100	— 650	4150	— 700	4200	— 750
20	3500	2000	1500	2600	900	2400	1100	2400	1100	2820	680
21	3460	2500	960	3000	460	2700	760	2600	860	3200	260
22	3440	2650	790	2700	740	2600	840	2800	640	3100	340
TOTAL			18950		15060		13410		12760		9180

TABELA 8 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS DE FE₀₅ NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 3)

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	2900	700	2200	1450	1450	1900	1000	1900	1000	1900	1000
2	2000	1250	750	900	1100	1250	750	1150	850	1650	350
3	1800	850	950	550	1250	700	1100	750	1050	750	1050
4	2450	2180	270	2000	450	3000	— 550	2400	50	1850	600
5	2400	1200	1200	1800	600	1800	600	1500	900	1200	1200
6	1830	300	1530	700	1130	950	880	1000	830	900	930
7	2100	2950	— 850	1400	700	2200	— 100	1500	600	2400	— 300
8	2175	2500	— 325	2000	175	2550	— 375	2000	175	2550	— 375
9	1900	700	1200	500	1400	550	1350	650	1250	900	1000
10	2950	2900	— 950	4100	— 1150	4000	— 1050	3800	— 850	4100	— 1150
11	2150	400	1750	400	1750	500	1650	400	1750	700	1450
12	2650	1700	950	2000	650	2300	350	2200	450	2000	650
13	2800	3200	— 400	3200	— 400	3200	— 400	3800	— 1000	3800	— 1000
14	2150	2000	150	2000	150	2200	— 50	2200	— 50	2300	— 150
15	1950	1100	850	1100	850	1100	850	1020	930	1100	850
16	2170	2100	70	2400	— 230	2400	— 230	2500	— 300	1800	370
17	2500	2400	100	3000	— 500	3000	— 500	3200	— 700	2900	— 400
18	2380	1000	1380	800	1580	1300	1080	900	1480	2300	80
19	2300	3400	— 1100	3400	— 1100	3400	— 1100	3400	— 1100	2400	— 100
20	1820	1000	820	1400	420	1700	120	1800	20	2000	— 180
21	1700	1200	850	1250	450	1250	450	1050	650	1600	100
22	2325	2300	25	2400	— 75	2200	125	2100	225	2700	— 375
TOTAL			11070		10650		5950		8180		5600

**TABELA 9 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS
DE FEV₁ NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 3)**

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	2220	1100	1120	1800	420	2300	— 80	2500	— 280	2500	— 280
2	3720	1400	2320	1250	2470	1600	2120	1400	2320	2100	1620
3	2550	1000	1550	750	1800	900	1650	950	1600	950	1600
4	3300	2600	700	2500	800	3200	100	2800	500	2350	950
5	3250	2000	1250	2150	1100	2200	1050	2100	1150	1500	1750
6	2200	400	1800	820	1380	1100	1100	1120	1080	1000	1200
7	2950	3200	— 250	2000	950	2900	50	2000	950	2900	50
8	2800	2800	000	2550	250	2900	— 100	2600	200	2900	— 100
9	2350	800	1550	700	1650	750	1600	750	1600	1050	1300
10	3950	4300	— 350	4550	— 600	4100	— 150	4250	— 300	4550	— 600
11	2750	500	2250	500	2250	650	2100	500	2250	800	1950
12	3600	2000	1600	2300	1300	2600	1000	2550	1050	2600	1000
13	3750	3600	150	3600	150	3650	100	4000	— 250	4000	— 250
14	2700	2200	500	2250	450	2400	300	2400	300	2500	200
15	2400	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1100	1300	1200	1200
16	2850	2600	250	2600	250	2800	50	2820	30	2600	250
17	3400	2600	800	3200	200	3250	150	3350	50	3000	400
18	3180	1200	1980	1000	2180	1600	1580	1100	2080	2600	580
19	3100	3630	— 530	3600	— 500	3700	— 600	3630	— 530	2800	300
20	2500	1600	900	1700	800	1900	600	2000	500	2300	200
21	2400	1600	800	1400	1000	1450	950	1200	1200	1800	600
22	3100	2500	600	2600	500	2500	600	2350	750	2950	150
TOTAL			20190		20000		15370		17550		14070

**TABELA 10 — VALORES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS
DE CV NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 4)**

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	3500	2000	1500	2450	1050	2850	650	3300	200	3450	50
2	3040	2900	140	3200	— 160	3000	40	2950	90	3150	— 110
3	4280	3150	1130	3150	1130	3000	1280	2800	1480	3000	1280
4	2400	2350	50	2200	200	2400	—	2500	— 100	2600	— 200
5	3440	3120	320	3250	190	3350	90	3350	90	3900	— 460
6	2340	1750	590	2100	240	2250	90	2500	— 160	2700	— 360
7	3480	1980	1500	2200	1280	2500	980	2800	680	3150	330
8	4920	5020	— 100	5000	— 80	5150	— 230	5300	— 380	5300	— 380
9	4280	1700	2580	1750	2530	1950	2330	2200	2080	3400	880
10	4020	3150	870	3150	870	3100	920	3100	920	3400	620
11	3400	1500	1900	1800	1600	2000	1400	2400	1000	2400	1000
12	3920	1500	2420	1600	2320	1800	2120	1600	2320	1800	2120
13	3620	3050	570	2600	1020	3200	420	3600	20	3800	— 180
14	3820	1600	2220	4400	— 580	4400	— 580	4500	— 680	4550	— 730
15	3100	2500	600	3100	—	3100	—	3100	—	3100	—
16	3900	3200	700	3400	500	3200	700	3500	400	3800	100
17	5900	4800	1100	4800	1100	4800	1100	4700	1200	5700	200
18	2400	1400	1000	1200	1200	1400	1000	1950	450	1200	1200
19	3500	3150	350	3150	350	3300	200	3400	100	3700	— 200
20	5350	3700	1650	3800	1550	4000	1350	4400	950	4700	650
21	4700	4300	400	4300	400	4400	300	4300	400	4400	300
22	2100	1100	1000	1150	950	1030	1070	1320	780	1300	800
TOTAL			22490		17660		15230		11840		6910

TABELA 11 — VALÔRES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS DE FEV₀₅ NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 4)

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	1850	850	1000	1750	100	1450	400	1600	250	1450	400
2	2000	1600	400	1850	150	1900	100	1900	100	1700	300
3	2420	700	1720	1000	1420	900	1520	1000	1420	1000	1420
4	1725	1500	225	1250	475	1500	225	1700	25	1630	95
5	2260	2400	— 140	2350	— 90	2450	— 190	2400	— 140	2650	— 390
6	1680	1000	680	1300	380	1300	380	1400	280	1750	— 70
7	2280	1700	580	1700	580	1980	300	2350	— 70	2600	— 320
8	3000	3800	— 800	4300	—1300	4300	—1300	4000	—1000	4300	—1300
9	2000	450	1550	550	1450	1000	1000	1100	900	1500	500
10	2050	1900	150	1900	150	1450	600	1400	650	1900	150
11	2800	800	2000	950	1850	1400	1400	1300	1500	1400	1400
12	2100	700	1400	900	1200	1000	1100	900	1200	1000	1000
13	1800	1800	—	1550	250	1600	200	2700	— 900	2800	—1000
14	2150	2200	— 50	2800	— 650	3000	— 850	3600	—1450	2000	150
15	2140	800	1340	2400	— 260	2420	— 280	1400	740	2420	— 280
16	2550	1000	1550	1400	950	1800	750	1600	950	2200	350
17	3500	2800	700	3700	— 200	3600	— 100	3600	— 100	4200	— 700
18	1700	550	1150	550	1150	700	1000	850	850	900	800
19	2350	2500	— 150	1500	850	1800	550	2450	— 100	2100	250
20	3250	2300	950	2200	1050	2900	350	2600	650	3300	— 50
21	3050	3600	— 550	2400	650	3400	— 350	3000	50	3400	— 350
22	1530	650	880	900	630	900	630	900	630	950	580
TOTAL			14585		10785		7435		6435		3035

TABELA 12 — VALÔRES E DIFERENÇAS ENTRE OS ESPERADOS E OBSERVADOS DE FEV₁ NUMA AMOSTRA DE 22 PACIENTES (GRUPO 4)

N.º de ordem	Esperado	Observado 1	Diferenças	Observado 2	Diferenças	Observado 3	Diferenças	Observado 4	Diferenças	Observado 5	Diferenças
1	2550	1000	1550	1500	1050	1750	800	1800	750	1750	800
2	2450	2050	400	2100	350	2150	300	2000	450	2200	250
3	3320	1000	2320	1250	2070	1200	2120	1300	2020	1300	2020
4	2050	1700	350	1700	350	1650	400	1900	150	1950	100
5	2950	2720	230	2700	250	2800	150	2750	200	2950	—
6	1900	1300	600	1600	300	1650	250	1700	200	1800	100
7	2880	1800	1080	1950	930	2400	480	2650	230	2900	— 20
8	4020	4300	— 280	4600	— 580	4600	— 580	4300	— 280	4600	— 580
9	3000	650	2350	750	2250	1200	1800	1250	1750	1800	1200
10	2900	2200	700	2100	800	1800	1100	2100	800	2400	500
11	3100	1100	2000	1150	1950	1700	1400	1550	1550	1700	1400
12	2900	900	2000	1050	1850	1200	1700	1150	1750	1200	1700
13	2550	1200	1350	900	1650	1000	1550	2500	50	2400	150
14	2900	2800	100	3400	— 500	3600	— 700	3850	— 950	2600	300
15	2780	2200	580	2620	160	2700	80	1700	1080	2700	80
16	3550	2000	1550	2000	1500	2400	1100	2100	1400	2700	800
17	4800	3600	1200	4200	600	4200	600	4200	600	5000	— 200
18	2000	600	1400	600	1400	800	1200	950	1050	1600	400
19	3150	2850	300	1900	1250	2150	1000	2700	450	2500	650
20	4400	2600	1800	2600	1800	3400	1000	3200	1200	3800	600
21	4000	4000	—	3600	400	4000	—	3800	200	4000	—
22	1625	750	875	1000	625	950	675	1000	625	1020	605
TOTAL			22405		20455		16425		15275		10855

TABELA 13

ANALISE DE VARIANCIA UTILIZANDO AS DIFERENÇAS DE CV

Fonte de Variação	g.l.	Soma dos Quadrados	Quadrado médio	F
Entre	3	321.749	107.249,67	0,26
Dentro	85	35.101.014	412.953,11	
Total	88	35.422.763	520.202,70	

TABELA 14

ANALISE DE VARIANCIA UTILIZANDO AS DIFERENÇAS DE FEV_{0.5}

Fonte de Variação	g.l.	Soma dos Quadrados	Quadrado médio	F
Entre	3	1.757.853	478.208	1,14
Dentro	85	43.636.023	513.364,97	
Total	88	45.393.876	1.099.315,97	

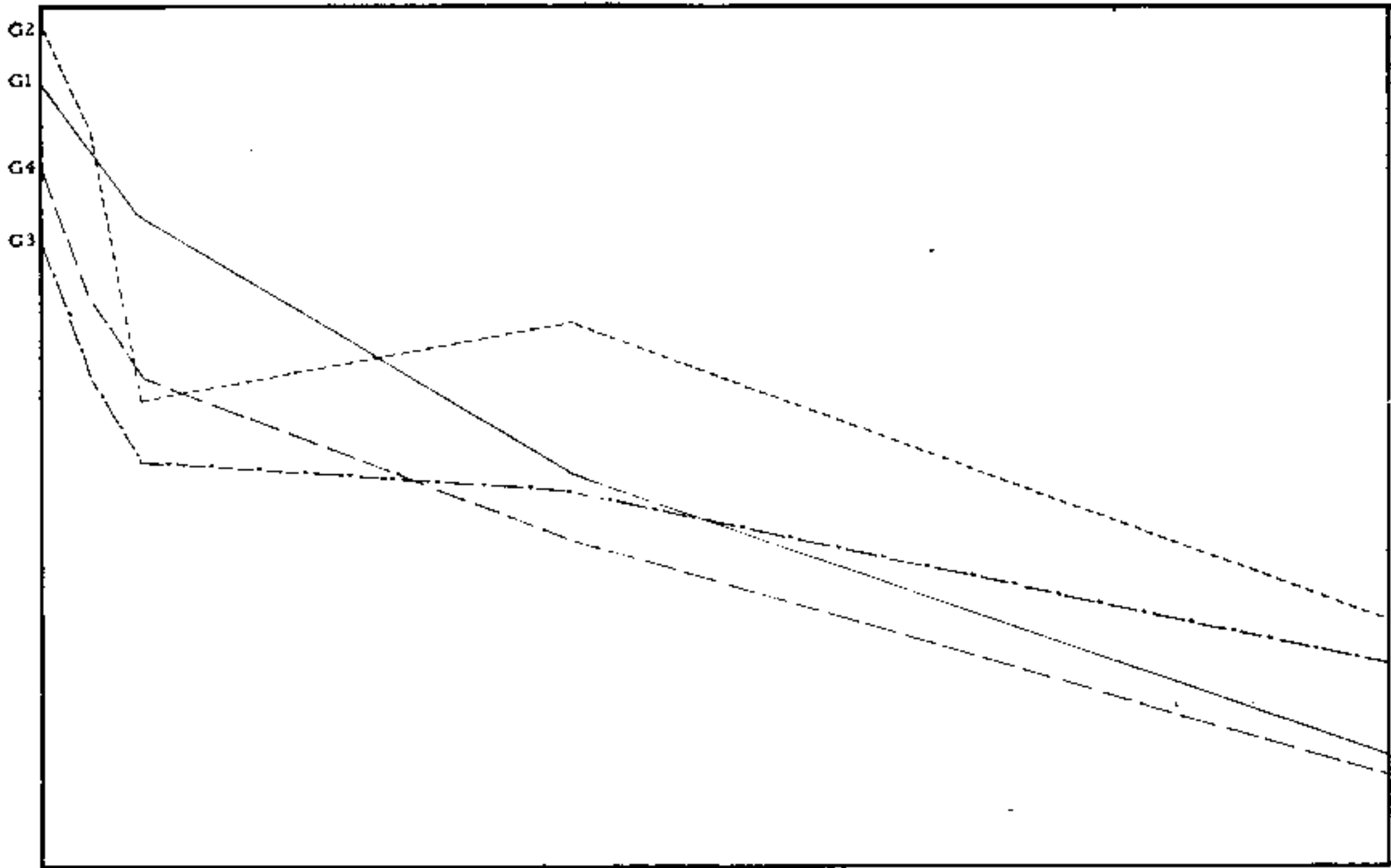
TABELA 15

ANALISE DA VARIANCIA UTILIZANDO AS DIFERENÇAS DE FEV₁

Fonte de Variação	g.l.	Soma dos Quadrados	Quadrado médio	F
Entre	3	1.434.624	585.951	0,91
Dentro	85	44.302.037	521.200,43	
Total	88	45.736.661	999.408,43	

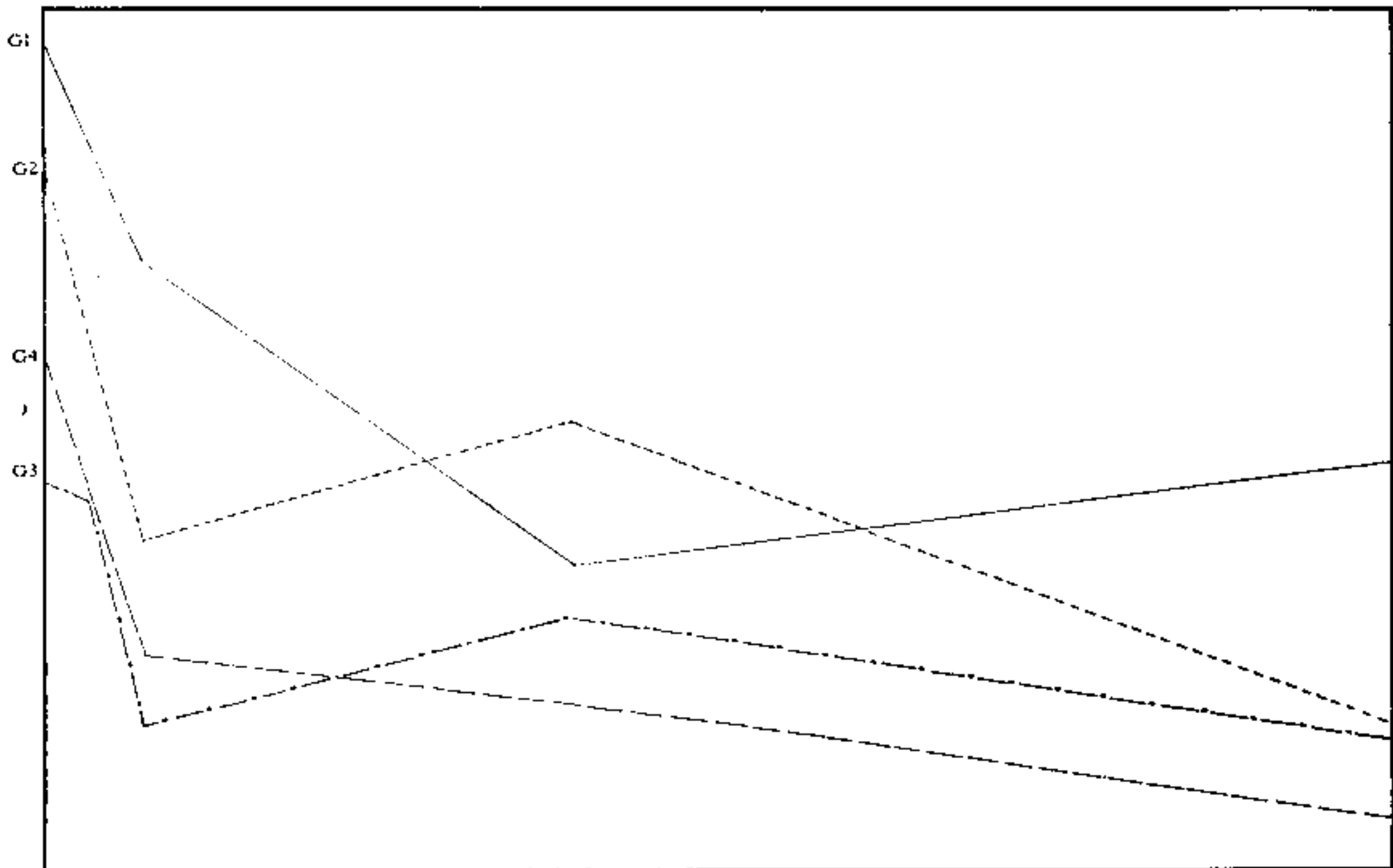
Com a finalidade de não aumentar desnecessariamente o programa de trabalho com uma análise de regressão, foram inicialmente calculadas as diferenças relativas entre os diversos "valor observado" e "valor esperado" para cada paciente, a fim de se obter, com o somatório destas diferenças

GRÁFICO 1



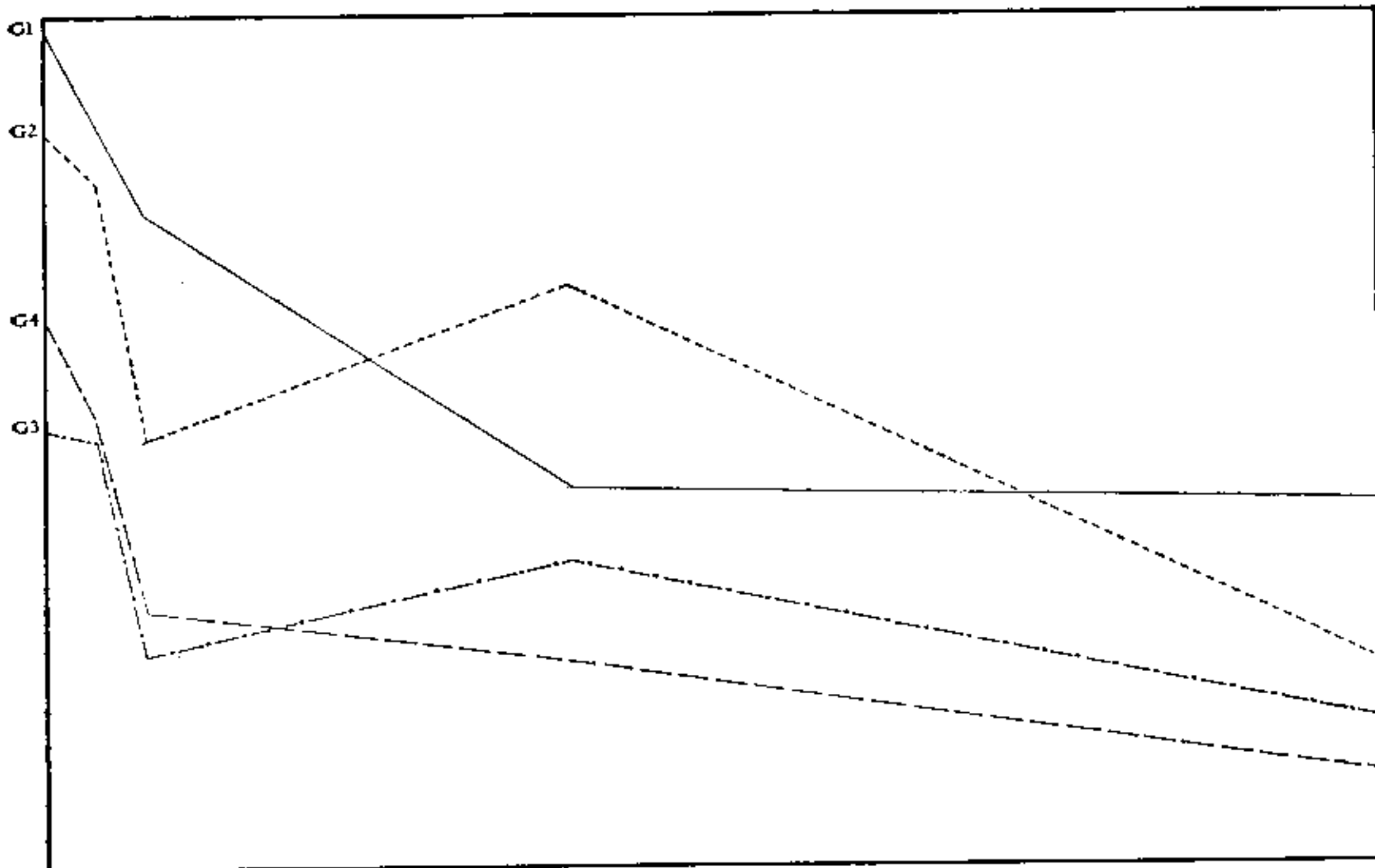
Somatória dos d_1 , d_2 , d_3 , d_4 e d_5 , dos diversos grupos de pacientes, referente a CV (em ordenadas) e o tempo em que foram tomados os valores observados (abscissas).

GRÁFICO 2



Somatória dos d_1 , d_2 , d_3 , d_4 e d_5 , dos diversos grupos de pacientes, referente à $FEV_{0.5}$ (ordenadas) e o tempo em que foram tomados os diversos valores observados (abscissas).

GRÁFICO 3



Somatória dos d_1 , d_2 , d_3 , d_4 e d_5 , dos diversos grupos de pacientes, referente à FEV_1 (ordenadas) e o tempo em que foram tomados os valores observados (abcissas).

(Σd), a representação gráfica do seu declínio, segundo o tempo em escala para cada grupo, em cada uma das três medidas, ou seja, CV, $FEV_{0,5}$ e FEV_1 . As diferenças entre os "observados "1 a 5" e o "esperado" foram designadas, respectivamente, pelas notações d_1 , d_2 , d_3 , d_4 , d_5 .

Tendo em vista peculiaridades dos grupos amostrais e os resultados gráficos, optou-se pela análise da variância das diferenças em relação ao tempo de 36 horas, ou tempo de alta.

Considerando a existência de 4 grupos, com um total de 88 indivíduos, tem-se que os graus de liberdade para a variação *entre tratamentos* são 3, e *dentro dos tratamentos* 85, ou seja *total* (88), menos *entre* (3).

Em relação a cada uma das três medidas analisadas em cada grupo, a soma dos quadrados do total foi calculada a partir de:

$$\sum d^2 = x \cdot$$

$$\text{onde } \sum d^2 = \sum_1^{22} d_{G1}^2 + \sum_1^{22} d_{G2}^2 + \sum_1^{22} d_{G3}^2 + \sum_1^{22} d_{G4}^2$$

$$X = \frac{(\sum d_{G1})^2 + (\sum d_{G2})^2 + (\sum d_{G3})^2 + (\sum d_{G4})^2}{88}$$

Usando a mesma notação, a soma dos quadrados *entre* tratamentos foi calculada a partir de:

$$\frac{(\sum d_{G1})^2 + (\sum d_{G2})^2 + (\sum d_{G3})^2 + (\sum d_{G4})^2}{22} - X$$

Nas tabelas de 1 a 12 foram reunidas as diferenças relativas nos diferentes tempos, segundo as medidas de CV FEV_{0,5} e FEV₁ efetuadas nos pacientes do Grupo 1 (Tabelas 1 a 3), do Grupo 2 (Tabela 4 a 6), do Grupo 3 (Tabelas 7 a 9) e do Grupo 4 (Tabelas 10 a 12), e utilizadas nas análises de variância.

As tabelas 13, 14 e 15 expressam resultados da análise de variância em relação, respectivamente, às medidas de CV, FEV_{0,5} e FEV₁.

Os valores de F, encontrados nas tabelas 13 (F=0,26), 14 (F=1,13) e 15 (F=0,91), são todos inferiores ao valor crítico, ao nível de 5%.

Do observado podemos inferir que as drogas testadas têm valor terapêutico, que a sua ação farmacodinâmica é comprovada e que sua indicação será excelente, principalmente nos casos onde já existe taquifilaxia aos simpaticomiméticos.

Estatisticamente, não foram encontradas diferenças significativas entre os resultados obtidos com as drogas adrenérgicas e os derivados xantínicos em veículo hidro-alcóolico. As medidas tomadas em tempos muito distantes das inalações com RPPI, que foram constantes aos 4 grupos analisados, permitem afastar e desvincular desta técnica os benefícios registrados.

AGRADECIMENTOS

Desejamos expressar nossos agradecimentos ao Senhor Antônio C. Garcia, do Departamento de Genética Médica, da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas (Serviço do Prof. Dr. Bernard Beiguelman) pela análise estatística.

SUMMARY

THERAPEUTIC EVALUATION OF 5028-4P and 5375-4A IN
ASTHMATIFORM PATIENTS

From our observations we may infer that the drugs tested are of therapeutic value, having established their pharmacodynamic action, and that their indication is excellent, chiefly in those cases where tachyphylaxia to the sympathomimetics is already existent.

Statistically, no significant differences were found to exist between results obtained from the adrenergic drugs and the xanthinic derivatives on a hydro-alcoholic basis.

Measurements taken, at times far apart, from the inhalations with I.P.P.B., which turned out to be constant for the 4 groups analyzed, have made it possible to evaluate the benefits recorded as set apart from this technique.

BIBLIOGRAFIA

1. Bendixen, H. Egbert, Hedley-White J., Laver, M. S., and Pontoppidan, H. — Respiratory Care. St. Louis, C. V. Mosby Co., 1965.
2. Caplin, I., Haynes, J. T. — Complications of Aerosol Therapy.
3. Clinical Anesthesia — Lung Disease — Duncan A. Holaday Editor. Blackwell Cientific Publication — Oxford — 1 — 1967.
4. Comroe, J. H., Forster, R. E., Du Bois, A. B., Briscoe, W. A., and Carlsen, E. — The Lung. Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests. 2 nd Ed. Chicago, year Book Medical Publ., 1962.
5. Fonseca, J. P. B. — O Anestesiologista e a Inaloterapia com R.P.P.I. Rev. Bras. Anest. (em publ. 1969).
6. Fonseca, J. P. B. — Respiração com Pressão Positiva Intermitente na Terapêutica de Afecções Respiratórias. Rev. Bras. 18, n.º 1, 50-58 — 1968.
7. Galiano, J. V., Proescher, F., Dock, W. and Tainter, M. D. — Local and Systemic Effects from Inhalation of Srtong Solutions of Epinephrine, JAMA, 112, 1929, 1939.
8. Graeser, J. B. and Row, A. H. — Inhalation of Epinephrine of Relief of Asthmatic Symptoms, J. Allergy: 6:415, 1935.
9. Heimlich, E. M. and Siegel, S. C. — Clinical and laboratory evaluation of an antiasthmatic preparation with prolonged action J. Allergy 35:27, 1964.
10. Jackson, R. J., McHenry, J. I., Moreland, F. B., Kaymer, J. W. and Etter, R. I. — Clinical exaluation of exoplyllin with correlation of pulmonary function studies and theophylline serun levels in acute and chronic asthmatic patients, Dis. Chest 45:75, 1964.
11. Kleighley, John, F. — Iatrogenic Asthma Associated with Adrenergic Aerosols, Annals of Int. Med. 65:985, Nov. 1966.
12. Kory, R. C., Pribek, R. A. and Sternleib, R. O. — Comparative evaluation of epinephrine and aminophylline as bronchodilators. Am. Rev. Tub. Pul. Dis. 11:129, 1958.
13. Lageder, K. — Influence of Epinephine on Pulmonary Ventilation in Bronchial Asthma: Its General Effect, Beitr — Klin — ... Turberk 83:605, 1933.

14. Levin, S. J. and Weisnagel, J. — Theophylline-glyceryl guaiacolate elixer, clinical and blood levels studies in bronchial asthma X in children, *Ann. Allergy* 20:315, 1962.
15. Levine, E. R. — Inhalation Therapy — Aerosols and Intermittent Positive Pressure Breathing. *Med Cl. N. Am.*, 51, n.º 2, March 1967.
16. Matzger, E. — Epinephrine by Inhalation for Relief of Attacks of Bronchial Asthma, *Calif and West. Med.* 43:226, 1935.
17. Modern Management of Respiratory Diseases — «The Medical Clinics of North America» — 51 — n.º 2 — March, 1967.
18. Morton, J. W. and Ostensoe, L. G. — A comparative study of aerosol, oral and intravenous administration of bronchodilators in asthma, with the use of isoproterenol, TH 152, and aminophylline, *J. Allergy* 34:16, 1963.
19. Motley, H. L. — Mechanical Aids to Respiration — «The use of Intermittent Positive Pressure Breathing (I.P.P.B.) *Jor. Kent. Med. Assoc.* 64:159-169, Sept. 1966.
20. Paterson, J. W., Conolly, M. S., Davis, D. S. and Dollery, C. T. — Isoprenaline Resistance and use of Pressurized Aerosols in Asthma. *Lancet* 2, 24 Aug., 1968.
21. Safar, P. — Respiratory Therapy — Editor — F. A. Davis Company, Philadelphia, 1965.
22. Schiller, I. W., Levy, D. L. — The Expirogram Following the Administration of an Alcohol-Water Theophylline Glyceryl Guaiacolate Compound (Quibron) in Asthma. *Tufts Folia Medica* — III:54-57, April-June, 1962.
23. Schiller, I. W. and Goldman, G. — Blood Theophylline values following the oral administration of two different hydro-alcoholic theophylline compounds. *Tufts Folia Med.* 8:20, 1962.
24. Schluger, J. McGinn, J. T. and Hennessy, D. J. — Comparative theophylline blood levels following the oral administration of three different theophylline preparations. *Amer. J. Med. Sci.* 233:296, 1957.
25. Strang, L. B. and Know, E. G. — Choline theophylline in children with asthma, a controlled trial, *Lancet* 1:260, 1960.
26. Taylor, W. F., Stegel, S. S., Busser, R. J., Strick, L. and Heimlich, E. M. — A Controlled Evaluation of Oral Theophylline in Asthmatic Children. *Annls of allergy*, vol. 26:523-530, October, 1968.
27. Turner-Warwick, M. — Study of theophylline plasma levels after oral administration of new theophylline compounds, *Brit. Med. J.* 5036:67, 1957.