

ROSANA GALLI POLETI

**ESTUDO DA FUNÇÃO DAS GLÂNDULAS
SUPRA-RENAIS EM PACIENTES ASMÁTICOS EM USO
DE BECLOMETASONA E FLUTICASONA**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

CAMPINAS

2001

ROSANA GALLI POLETI

**ESTUDO DA FUNÇÃO DAS GLÂNDULAS
SUPRA-RENAIS EM PACIENTES ASMÁTICOS EM USO
DE BECLOMETASONA E FLUTICASONA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

Orientadora: PROF^a Dr^a ILMA APARECIDA PASCHOAL

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

CAMPINAS

2001

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANT**

iii



UNIDADE Be
N.º CHAMADA:
UNICAMP
P758e
V. _____ Ex. _____
TOMBO BC/ 44283
PROC. 16-892101
C D
PREC. R\$ 41,00
DATA 09/05/01
N.º CPD _____

CM-00154027-9

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

P758e

Poleti, Rosana Galli

Estudo da função das glândulas supra-renais em pacientes asmáticos em uso de beclometasona e fluticasona / Rosana Galli Poleti . Campinas, SP : [s.n.], 2001.

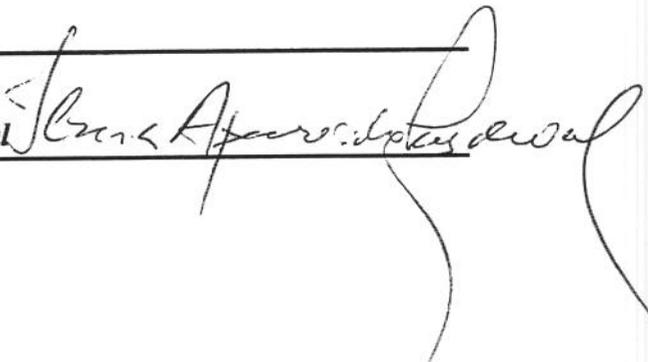
Orientador : Ilma Aparecida Paschoal

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Asma-brônquica. 2. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. I. Ilma Aparecida Paschoal. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): *Profa. Dra. Ilma Aparecida Paschoal*

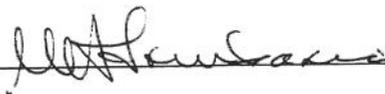


Membros:

Prof.Dr. Clystenes Odyr Soares Silva



Prof.Dr. Marcos Antonio Tambascia



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 22/02/01

***Ao meu pai Antonio Manoel e
à minha mãe Maria Ignez (in memorian),
pois por vocês,
cada vez mais venho crescendo;***

***Ao meu marido João Carlos e
ao meu filho João Pedro,
pela paciência e compreensão
nos meus inúmeros momentos de ausência.***

AGRADECIMENTOS

À Profª Draª Ilma Aparecida Paschoal, pela orientação, dedicação e apoio desprendidos;

Ao Prof. Dr. Omar Rodrigues Soares, pelo grande incentivo desde o primeiro momento deste trabalho;

Aos pacientes, pois sem vocês nada teria sido possível;

À minha irmã Claudia, pela grande ajuda;

À amiga Drª Roseli da Rocha Brito, pelos incansáveis momentos de apoio;

À amiga Leonice, pois sem sua ajuda pouco eu teria conseguido;

A todos os funcionários do Ambulatório do Hospital Universitário São Francisco, pela incansável cooperação, especialmente a Lucy, a Helena e a Lucélia;

Ao Instituto de Pesquisa, Pós-Graduação e Extensão da Universidade São Francisco, pelo apoio financeiro para o Projeto de Pesquisa;

Aos funcionários do Laboratório Universitário de Análises Clínicas – LUAC, por toda ajuda.

SUMÁRIO

RESUMO	xix
1. INTRODUÇÃO	25
1.1. Classificação da Intensidade da Asma (fora da crise)	29
1.2. Tratamento da Asma Brônquica	31
1.3. Critérios de Avaliação da Resposta das Glândulas Supra-renais.....	32
1.4. Fisiologia dos Corticosteróides	34
1.4.1. Mecanismo de Ação dos Glicocorticóides	36
1.5. Farmacodinâmica e Farmacocinética dos Glicocorticóides Inalados	37
1.5.1. Afinidade e Meia-vida de Fixação aos Receptores ...	39
1.5.2. Potência Sistêmica	41
1.5.3. Metabolismo	43
2. OBJETIVO	45
3. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	49
4. RESULTADOS	57
5. DISCUSSÃO	69
6. CONCLUSÕES	77
7. SUMMARY	81
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

LISTA DE ABREVIÇÕES

ACTH:	Hormônio adrenocorticotrófico
CBG:	Globulina transportadora de cortisol ou transcortina
CRH:	Hormônio liberador de corticotrofina
CVF:	Capacidade Vital Forçada
dl:	Decilitro
DNA:	Ácido desoxirribonucleico
ERG:	Elementos de resposta ao glicocorticóide
GR:	Receptor de glicocorticóide
HBR:	Hiper-responsividade brônquica
HPA:	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
IgE:	Imunoglobulina E
mcg:	Microgramas
mg:	Miligramas
ml:	Mililitros
ng/ml:	Nanograma por mililitro
nmol/l:	Nanomol por litro
PFE:	Pico de fluxo expiratório
Pós-BD:	Pós broncodilatador
Pré-BD:	Pré broncodilatador
VEF ₁ / CVF:	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo sobre a Capacidade Vital Forçada
VEF ₁ :	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Farmacodinâmica / Farmacocinética dos Corticosteróides Inalatórios	39
Tabela 2 - Farmacodinâmica / Farmacocinética dos Corticosteróides Inalatórios	40
Tabela 3 - Correlação entre afinidade do receptor e indução do inibidor secretório de protease leucocitária	40
Tabela 4 - Biodisponibilidade dos corticosteróides	42
Tabela 5 - Presença de dispnéia	54
Tabela 6 - Presença de tosse	54
Tabela 7 - Presença de chiado	54
Tabela 8 - Variável Capacidade Vital Forçada – CVF	54
Tabela 9 - Variável Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo - VEF ₁	55
Tabela 10 - Variável Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo sobre a Capacidade Vital Forçada - VEF ₁ / CVF	55
Tabela 11 - Presença de dispnéia	59
Tabela 12 - Presença de tosse	59
Tabela 13 - Presença de chiado	59
Tabela 14 - Presença de dispnéia no Grupo Beclometasona	60
Tabela 15 - Presença de dispnéia no Grupo Fluticasona	60
Tabela 16 - Presença de tosse no Grupo Beclometasona	60
Tabela 17 - Presença de tosse no Grupo Fluticasona	60
Tabela 18 - Presença de chiado no Grupo Beclometasona	60
Tabela 19 - Presença de chiado no Grupo Fluticasona	61
Tabela 20 - Comparação das médias da Capacidade Vital Forçada, antes e após os seis meses da corticoterapia, nos dois grupos	62
Tabela 21 - Comparação das médias do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo, antes e após os seis meses da corticoterapia, nos dois grupos	63
Tabela 22 - Comparação das médias do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo sobre a Capacidade Vital Forçada, antes e após os seis meses da corticoterapia, nos dois grupos	65
Tabela 23 - Valores das médias das dosagens de cortisol, antes e após os seis meses da corticoterapia, nos dois grupos	67

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Variável CVF	62
Gráfico 2 - Variável VEF₁	64
Gráfico 3 - Variável Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo sobre a Capacidade Vital Forçada	66
Gráfico 4 - Variável Cortisol	68

RESUMO

A asma brônquica é largamente conhecida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas e os corticosteróides são as drogas mais efetivas no seu tratamento, pois bloqueiam muitos dos mecanismos inflamatórios e têm ação profilática.

Nas últimas décadas, com a introdução da corticoterapia via inalatória, houve redução nos cursos de corticosteróide oral. Porém, existe muita preocupação em relação aos seus efeitos colaterais sistêmicos de impacto clínico, que são: supressão das glândulas supra-renais, osteoporose, catarata, glaucoma, distúrbios metabólicos e, em crianças, retardo do crescimento.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de dois corticosteróides inalatórios – o dipropionato de beclometasona e o propionato de fluticasona – em doses equivalentes, sobre a resposta das glândulas supra-renais.

Vinte pacientes asmáticos participaram do protocolo e foram divididos em dois grupos: o grupo I com o corticosteróide beclometasona na dose de 500 mcg, duas vezes ao dia, e o grupo II com o corticosteróide fluticasona na dose de 250 mcg, duas vezes ao dia. O grupo I foi formado por oito pacientes do sexo feminino e dois pacientes do sexo masculino, com idades entre 18 a 73 anos, todos portadores de asma brônquica de grau leve. O grupo II foi composto por seis pacientes do sexo feminino e quatro do sexo masculino, com idades entre 19 e 67 anos; seis pacientes portadores de asma de grau leve e quatro pacientes portadores de asma de grau moderado. Após a admissão dos pacientes no protocolo, houve registro da história clínica e da prova de função pulmonar, com estudo pré e pós broncodilatador. Fez-se, então, coleta de sangue para a dosagem do cortisol plasmático matinal e, a seguir, injeção intravenosa

de cortosina, com novas coletas sangüíneas de cortisol 30 e 60 minutos após a estimulação das glândulas supra-renais. As drogas foram destinadas aos pacientes de maneira alternada e depois de seis meses do uso das mesmas, nova dosagem de cortisol basal, 30 e 60 minutos após a estimulação das glândulas supra-renais foi realizada. O cortisol foi medido por meio do método de quimioluminescência.

Com referência aos sintomas do início do protocolo, os grupos não apresentaram diferenças significativas entre si, fazendo-se a ressalva de que os mesmos não foram graduados em relação à sua intensidade. Após os seis meses do uso das medicações, os grupos mantiveram comportamento semelhante entre si; mas, quando a comparação é feita dentro do mesmo grupo, os pacientes em uso de fluticasona apresentaram melhora significativa da dispnéia ($p = 0,0233$), pois sete dos pacientes (70%) que apresentavam dispnéia no início do protocolo não mais apresentavam essa queixa após os seis meses de medicação. Deve-se ressaltar, no entanto, que não foi objetivo do trabalho avaliar a melhora dos sintomas e que o número de pacientes em cada grupo seria insuficiente para tal.

A análise da prova de função pulmonar não mostrou diferença entre os grupos, antes e após a corticoterapia, mas observou-se melhora da resposta ao broncodilatador após os seis meses do uso dos dois diferentes corticosteróides.

A dosagem de cortisol, antes e após os seis meses do uso das medicações, não demonstrou alterações em nenhum dos dois grupos.

Os resultados deste estudo revelaram que beclometasona e fluticasona, nas doses apresentadas, acopladas ao uso de espaçador, não causam nenhum grau detectável de supressão das glândulas supra-renais.

1. INTRODUÇÃO

A asma brônquica é definida como uma doença crônica das vias aéreas que se caracteriza por obstrução reversível ao fluxo aéreo espontaneamente ou com tratamento (embora não completamente em alguns pacientes); inflamação; hiper-responsividade brônquica (HRB), que reflete maior sensibilidade e exagero de resposta broncoconstritora das vias aéreas em resposta a fatores desencadeantes variados; episódios recorrentes de sibilância e/ou tosse e/ou dispnéia, particularmente à noite e pela manhã ao acordar (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Seja qual for a sua gravidade, a asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas (WENZEL, 1994) que requer controle permanente. Entretanto, nem sempre foi vista e compreendida dessa forma. Até a década passada, as alterações inflamatórias observadas durante a necropsia de pacientes falecidos por asma eram atribuídas aos eventos terminais da doença. Foi com a introdução de métodos endoscópicos que se observou a presença de processo inflamatório inclusive em casos de asma leve, como também em pacientes assintomáticos e naqueles com asma de início recente.

A asma alérgica tem início geralmente na infância e comumente está associada a rinite alérgica; a não-alérgica, que constitui 10% dos casos de asma em adultos, tem início tardio e freqüentemente associa-se com rinite perene não-alérgica.

A asma apresenta um tipo especial de inflamação que tem um padrão característico: resulta de interações entre células inflamatórias, mediadores químicos e células presentes nas vias aéreas. A resposta inflamatória inclui infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesão intersticial da parede da via aérea e ativação de

linfócitos que produzem linfocinas, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório (DJUKANOVIC, ROCHE, WILSON et al., 1990).

Vários mediadores inflamatórios são liberados pelos mastócitos brônquicos e outras células: histamina, leucotrienos e prostaglandinas; pelos macrófagos (fator de necrose tumoral); pelos linfócitos T (interleucinas 2, 3, 4 e 5) e pelas células epiteliais (óxido nítrico, citocinas). Estas substâncias direcionam a migração e ativação de outras células inflamatórias, como os eosinófilos e neutrófilos à via aérea. Este fato decorre da liberação de mediadores com propriedades quimioatraentes e de substâncias que aumentam a adesão dessas células ao endotélio vascular, ocorrendo lesão e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autonômico do tônus da via aérea, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea (LAITINEN, HEINO, LAITINEN et al., 1985).

A hiper-responsividade é uma característica importante da asma e manifesta-se clinicamente por sintomas como dispnéia e sibilância. A relação entre HRB e inflamação é substanciada pelo fato de que os marcadores inflamatórios das vias aéreas se correlacionam com a HRB; o tratamento da asma e a conseqüente modificação dos marcadores inflamatórios das vias aéreas não apenas reduzem sintomas, como também diminuem a HRB. O tratamento antiinflamatório reduz a HRB, mas não a elimina (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

A limitação ao fluxo nas vias aéreas é recidivante e multifatorial. Decorre da broncoconstrição aguda que pode ser induzida via IgE dependente (alérgenos) ou IgE não-dependente (antiinflamatórios não-hormonais, inalação de ar frio e seco, exercício); do edema das vias aéreas, conseqüente ao aumento da permeabilidade microvascular e da exsudação causada pela liberação de mediadores que contribui para o espessamento da via aérea e, portanto, a torna mais rígida e interfere com o fluxo

aéreo. A formação crônica de rolhas viscosas contribui para a limitação ao fluxo aéreo principalmente em pacientes com formas mais graves e persistentes de asma. O remodelamento das vias aéreas resulta de alterações estruturais na matriz das vias aéreas que acompanham a inflamação intensa e de longa duração. O remodelamento é importante na explicação da natureza persistente da doença e nas limitações da resposta à terapêutica (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

1.1. CLASSIFICAÇÃO DA INTENSIDADE DA ASMA (fora da crise):

- **Asma Leve:** sintomas como chiado, aperto no peito, falta de ar e tosse ocorrem até duas vezes por semana ou apenas com exercícios, e são aliviados com uso de broncodilatador; atividades em geral normais, sem perda de mais do que um dia ocasional de trabalho ou de escola e os sintomas ocorrem com exercícios intensos como, por exemplo, correr; as crises de exacerbação duram não mais do que um dia por mês, controladas com o uso de broncodilatador e sem necessidade de idas à emergência; sono geralmente interrompido não mais do que duas vezes por mês; uso de broncodilatador para alívio, não mais do que duas vezes por semana (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998). Em relação à prova de função pulmonar, o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) encontra-se entre 60 e 80% do valor previsto (I CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1994) e o pico de fluxo expiratório (PFE) pré broncodilatador, na faixa prevista (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).
- **Asma Moderada:** sintomas mais de duas vezes por semana, mas não contínuos; atividades prejudicadas com algumas faltas ao trabalho ou à escola e aparecimento

de sintomas com exercícios moderados, como subir escadas; crises com duração de mais de um dia por mês, mas não requerendo cursos repetidos de corticosteróides sistêmicos para controle ou internações; sintomas noturnos comuns com sono interrompido por asma menos do que duas vezes por semana e mais do que duas vezes ao mês; uso de broncodilatador para alívio, mais de duas vezes por semana, porém, menor do que duas vezes ao dia (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998). Na prova de função pulmonar o VEF₁ encontra-se entre 60 e 40% do valor previsto (I CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1994) e o PFE, abaixo do limite inferior do previsto, mas na faixa normal, após uso de broncodilatador (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

- Asma grave: sintomas contínuos; atividades usuais prejudicadas, com faltas freqüentes ao trabalho ou à escola e aparecimento de sintomas com exercícios leves, como andar no plano; crises com risco de vida, necessitando internações ou cursos freqüentes de corticosteróides sistêmicos; sintomas noturnos freqüentes com sono interrompido duas ou mais vezes por semana; uso de broncodilatador em torno de duas vezes ao dia para alívio dos sintomas; uso contínuo de corticosteróide oral ou parenteral (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998). Na prova de função pulmonar o VEF₁ encontra-se abaixo de 40% do valor previsto (I CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1994) e o PFE, abaixo do limite inferior do previsto, mesmo após administração de broncodilatador (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

1.2. TRATAMENTO DA ASMA BRÔNQUICA

Os medicamentos para asma são divididos em duas categorias:

- drogas usadas para o controle: obter e manter a doença assintomática (têm ação antiinflamatória);
- drogas usadas para o alívio: melhora rápida dos sintomas agudos e exacerbações (desta categoria fazem parte os broncodilatadores).

Os glicocorticóides inalados revolucionaram o tratamento da asma e têm se tornado a terapia de primeira linha (BARNES, PEDERSEN, BUSSE, 1998). Os glicocorticóides inalados em baixas doses são atualmente recomendados precocemente aos pacientes que necessitam de uso de broncodilatador mais de duas a três vezes por semana. Há melhora dos sintomas, da função pulmonar e diminuição das exacerbações; muitos pacientes tornam-se assintomáticos (DJUKANOVIC, WILSON, BRITTEN, WILSON, WALLS, ROCHE, HOWARTH, HOLGATE, 1992; KEATINGS, JATAKANON, WORSDELL, BARNES, 1997). Os glicocorticóides inalados em doses elevadas são usados para controle de asma grave, o que reduz de maneira substancial a necessidade do uso de corticosteróide via oral (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Existe grande preocupação, por parte da classe médica, com os potenciais efeitos colaterais dos glicocorticóides por via inalatória; sejam esses efeitos locais ou sistêmicos. Os efeitos colaterais locais mais freqüentemente observados são: candidíase oral, é incomum quando os glicocorticóides inalados são administrados acoplados aos espaçadores e quando os pacientes higienizam a boca imediatamente após o uso; rouquidão que se deve à miopatia dos músculos da laringe, sendo reversível na maioria das vezes com o repouso da voz; tosse e irritação na garganta

que podem ocorrer com os *sprays*, pelos propelentes associados (BARNES et al., 1998; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Os efeitos colaterais sistêmicos de interesse são aqueles de impacto clínico. A atividade sistêmica de um glicocorticóide inalado depende de vários fatores, entre eles: dose liberada ao paciente, frequência do uso e potência da droga, destino farmacocinético (extensão do metabolismo hepático de primeira passagem); local de deposição (trato gastrointestinal e pulmão); diferenças individuais na resposta entre diferentes pacientes (BARNES, 1995). Os principais efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteróides inalados são: supressão adrenal, retardo de crescimento em crianças, osteoporose, catarata, glaucoma, distúrbios psiquiátricos e metabólicos, equimoses (HANANIA, CHAPMAN, KESTER, 1995; CUMMING, MITCHELL, LEEDEE, 1997; EFTHIMIOU & BARNES, 1998).

Conforme o II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, de 1998, não existe efeito supressor significativo sobre as glândulas supra-renais com doses de beclometasona menores ou iguais a 1.500 mcg ao dia em adultos e menores ou iguais a 400 mcg ao dia em crianças, se cursos de corticosteróide oral não forem prescritos com frequência, não havendo no referido consenso nenhuma citação de literatura nacional sobre o tema.

1.3. CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DAS GLÂNDULAS SUPRA-RENAIS

A insuficiência adrenal nem sempre é facilmente diagnosticada; níveis normais de cortisol plasmático ou urinário não excluem o diagnóstico da insuficiência adrenal, especialmente quando esta é parcial. Torna-se necessário, portanto, a realização de

testes provocativos estimuladores da secreção hormonal que indicam a reserva hormonal glandular (HOLT, LOWNDES, SMITHIES, DIXON, 1990; WAJCHENBERG, 1992).

A avaliação da reserva secretória adrenal pode ser feita por meio dos seguintes testes:

- Teste de estimulação curta com ACTH sintético: faz-se a coleta do cortisol basal e então injeta-se, por via intramuscular ou intravenosa, 0,25 mg de ACTH sintético (Cortrosina, Synacten), colhendo-se amostras para dosagem do cortisol 30 e 60 minutos após. Para uma resposta normal do teste, devem estar reunidos três critérios:
 - o nível plasmático inicial de cortisol deve ser maior do que 5 mcg / 100 ml;
 - o nível plasmático de cortisol, 30 minutos após a injeção, deve ser maior do que 18 mcg / 100 ml, sem considerar o nível inicial;
 - o aumento do nível plasmático de cortisol deverá ser de, pelo menos, 7 mcg/100 ml (MAZZAFERRI, 1982).

Uma resposta deficiente não discrimina uma insuficiência adrenal primária de uma secundária (WAJCHENBERG, 1992).

- Teste prolongado com ACTH sintético: injeta-se 1 mg de ACTH sintético de eliminação lenta, que normalmente estimula a glândula por 24 a 48 horas, atingindo o pico de cortisol quatro a seis horas após. Amostras de cortisol são colhidas 1, 2, 3, 6 e 24 horas após a injeção da droga. Procura-se, dessa forma, por uma sensibilização mais demorada ao estímulo corticotrófico, reativar uma glândula “adormecida” pelo bloqueio prolongado do eixo adreno-hipofisário, em consequência do uso crônico de glicocorticóides (WAJCHENBERG, 1992).

- Estímulo por hipoglicemia induzida por insulina: a presença de uma insuficiência adrenal secundária poderá ser evidenciada por meio de estímulo hipotalâmico do ACTH pela hipoglicemia, provocada pela administração endovenosa de insulina (WAJCHENBERG, 1992).
- Teste da metirapona: também é utilizado na avaliação da resposta secretória do ACTH, sendo útil no diagnóstico da insuficiência adrenal secundária. Entretanto, pode agravar a deficiência primária da glândula, pois a metirapona bloqueia a 11 α -hidroxilase, resultando na síntese diminuída do cortisol. O emprego deste teste vem sendo criticado, pelo potencial risco que traz ao paciente (MAZZAFERRI, 1982; WAJCHENBERG, 1992).
- Teste de estímulo com hormônio liberador de corticotrofina: tem sido descrito como útil na diferenciação diagnóstica das causas hipotalâmicas e hipofisárias da insuficiência adrenal secundária (WAJCHENBERG, 1992).

1.4. FISIOLOGIA DOS CORTICOSTERÓIDES

Os glicocorticóides são hormônios esteróides pois são sintetizados a partir do colesterol. Sua síntese ocorre no córtex das glândulas supra-renais. Histologicamente o córtex da glândula supra-renal é dividido em três zonas: a glomerulosa, a fasciculada e a reticular. Do ponto de vista funcional podemos visualizar o córtex da supra-renal como contendo dois compartimentos distintos: a zona glomerulosa, externa, que secreta o mineralocorticóide aldosterona e a zona fasciculada/reticular, interna, que secreta o glicocorticóide cortisol e os esteróides sexuais (GOODMAN & GILMAN, 1996).

O córtex adrenal secreta em torno de 10 mg por dia de cortisol sob condições ideais com uma concentração no plasma periférico por volta de 16 mcg/100 ml às 8 horas e 4 mcg/100 ml às 16 horas (GOODMAN & GILMAN, 1996).

Essa síntese é controlada pela corticotrofina ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), produzido na hipófise anterior e que, por sua vez, tem sua liberação determinada pelo hormônio liberador da corticotrofina (CRH), que é gerado na eminência média do hipotálamo. Esses três órgãos, em conjunto, são referidos como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Existem três níveis característicos de regulação do eixo HPA: o ritmo circadiano na esteroidogênese, a regulação por retroalimentação negativa pelos corticosteróides adrenais e os aumentos acentuados na esteroidogênese em resposta ao estresse (GOODMAN & GILMAN, 1996).

O ritmo circadiano é comandado em resposta aos ciclos sono-vigília, de tal modo que os níveis de ACTH atingem o máximo nas primeiras horas da manhã, fazendo com que as concentrações de glicocorticóides circulantes sejam máximas em torno de 8 horas da manhã. A regulação por retroalimentação negativa ocorre em vários níveis do HPA e consiste no principal mecanismo para manter os níveis de glicocorticóides circulantes dentro do apropriado. Os estímulos pelo estresse podem suplantar estes mecanismos de controle normais por retroalimentação negativa, levando a aumentos acentuados nas concentrações plasmáticas dos esteróides adrenocorticais. São exemplos destes sinais de estresse lesões teciduais, hemorragia, infecções graves, grandes cirurgias, hipoglicemia, frio, dor e medo (GOODMAN & GILMAN, 1996).

A produção do cortisol resulta da conversão do colesterol em pregnenolona nas mitocôndrias, e a seguir em progesterona no retículo endoplasmático liso. A

progesterona é então hidroxilada pelas proteínas do complexo enzimático do citocromo P450 nas posições 17, 21 e 11, para formar o cortisol.

Cerca de 95% do cortisol secretado é transportado na circulação por proteínas carreadoras, especialmente a CBG (*cortisol binding globulin* ou transcortina) e, em menor quantidade, pela albumina. A CBG é uma α -globulina produzida no fígado e tem alta afinidade com o cortisol, ligando-se a 85% do cortisol secretado e funcionando como seu reservatório circulante. A albumina tem uma ligação de baixa afinidade com o cortisol, transportando cerca de 10% do total e permitindo sua liberação quando necessária (GOODMAN & GILMAN, 1996).

1.4.1. MECANISMO DE AÇÃO DOS GLICOCORTICÓIDES

Os glicocorticóides, ao penetrarem nas células alvo, ligam-se aos seus receptores (receptor de glicocorticóide – GR) que se situam no citoplasma de forma inativa. A ligação resulta em ativação do receptor e em translocação para o núcleo. O GR inativo é encontrado como um complexo com outras proteínas, tais como hsp90 e hsp70. Após a ligação, a hsp90 e várias outras proteínas associadas se desligam do GR permitindo que ele se dirija para dentro do núcleo, onde pode interagir com seqüências específicas de DNA, identificadas pelo receptor de glicocorticóide ativado, e denominadas elementos de resposta ao glicocorticóide (ERG), os quais proporcionam especificidade para a indução da transcrição genética pelos glicocorticóides. Os ERG podem atuar de modo a induzir ou suprimir diversos genes. O consenso de conhecimento atual da seqüência do ERG DNA é GGTACAnnnTGTTCT, em que *n* é qualquer nucleotídeo (BARNES, 1995; GOODMAN & GILMAN, 1996). Receptores de glicocorticóides são largamente distribuídos pelo pulmão humano e têm altos níveis em

células epiteliais das vias aéreas e nas células do endotélio vascular brônquico (ADCOCK, GILBEY, GELDER, CHUNG, BARNES, 1996).

Os glicocorticóides promovem aumento da síntese de proteínas antiinflamatórias como a lipocortina-1, que suprime a fosfolipase A₂, e dessa forma inibindo a liberação de ácido araquidônico e a elevação de prostaglandinas e leucotrienos (BARNES, 1996). Em relação ao seu efeito sobre a produção de citocinas, inibem o fator estimulador de colônia de granulócitos, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6), o fator α de necrose tumoral (TNF- α) (BARNES, 1995; GOODMAN & GILMAN, 1996).

Os glicocorticóides têm efeitos inibitórios diretos sobre várias células envolvidas no processo inflamatório da asma, como os macrófagos, linfócitos T, eosinófilos e as células epiteliais das vias aéreas. Inibem, também, a exsudação plasmática e a secreção mucosa, presentes em vias aéreas com processo inflamatório ativo.

Por meio da redução da inflamação da via aérea, os glicocorticóides também diminuem a hiper-responsividade brônquica que ocorre na asma, tanto em adultos quanto em crianças, a uma série de estímulos (histamina, alérgenos, exercício físico, ar frio, entre outros) (BARNES, 1990).

1.5. FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA DOS GLICOCORTICÓIDES INALADOS

A terapia com glicocorticóides por via inalatória foi inicialmente introduzida para reduzir a necessidade de glicocorticóides por via oral em pacientes portadores de asma brônquica grave. Vários estudos provaram que, com a terapia por via inalatória, muitos pacientes deixaram de usar corticosteróides por via oral (REED, 1990). Os corticosteróides por via inalatória começaram a ser empregados também em pacientes

com asma leve, com o reconhecimento de que a inflamação está presente também nesses pacientes (BARNES & PEDERSEN, 1993).

Em relação à eficácia clínica de diferentes corticosteróides inalatórios, devem ser considerados alguns fatores que podem influenciá-la como: potência tópica, lipofilia, velocidade de dissolução, afinidade de fixação ao receptor e meia-vida de fixação ao receptor.

As propriedades físico-químicas das moléculas de glicocorticóides determinam a farmacocinética dos corticosteróides inalatórios nos tecidos e nas células. A mais importante destas propriedades físico-químicas é a lipofilia, que é descrita como o índice potencial de distribuição em lipídeos das moléculas de glicocorticóides, inversamente relacionado à solubilidade na água. Acredita-se que os corticosteróides altamente lipofílicos têm ação prolongada porque esta lipofilicidade permite que eles se distribuam em micro-depósitos sobre a mucosa das vias aéreas. Outros benefícios da alta lipofilia são o aumento da deposição no tecido pulmonar, levando à liberação lenta a partir do compartimento lipídico dos pulmões, maior afinidade de fixação aos receptores e a ocupação prolongada destes receptores (meia-vida). Dos corticosteróides inalatórios freqüentemente utilizados para o tratamento da asma, o que apresenta a maior lipofilia é o propionato de fluticasona, seguido pelo dipropionato de beclometasona (o primeiro três vezes mais lipofílico que o segundo). Em ordem decrescente quanto a esta característica seguem-se a budesonida, a triamcinolona e a flunisolida. Os corticosteróides de maior lipofilia, propionato de fluticasona e dipropionato de beclometasona, dissolvem-se de maneira extremamente lenta na água (acima de 5 h para beclometasona e 8 h para a fluticasona) (CHECK & KALINER, 1990; JOHNSON, 1996; CAMPOS, 1996).

Tabela 1 – Farmacodinâmica/Farmacocinética dos Corticosteróides Inalatórios

	Lipofilicidade	Velocidade de Dissolução
Dipropionato de beclometasona	Alta	> 5 h
Budesonida	Baixa	6 min
Flunisolida	Baixa	< 2 min
Fluticasona	Alta	> 8 h
Triamcinolona	Baixa	Desconhecido

(GEORGITIS, 1999)

1.5.1. AFINIDADE E MEIA-VIDA DE FIXAÇÃO AOS RECEPTORES

A afinidade de fixação aos receptores refere-se ao grau de afinidade que a molécula de glicocorticóide tem com o seu local específico no receptor de glicocorticóides. A meia-vida de fixação aos receptores é a medida do tempo necessário para o complexo receptor mais esteróides ser reduzido em 50%. Para uso clínico, o perfil farmacocinético ideal de um corticosteróide inalatório seria aquele que mostrasse um nível elevado de potência tópica, juntamente com afinidade alta e meia-vida prolongada de fixação ao receptor, presumivelmente a fim de obter um efeito clínico intenso e duradouro com menor quantidade de droga (GEORGITIS, 1999).

Tabela 2 – Farmacodinâmica/Farmacocinética dos Corticosteróides Inalatórios

	Meia Vida do Receptor, h	Afinidade do Receptor ^a
Dipropionato de beclometasona	7,5	13,5 [‡]
Budesonida	5,1	9,4
Flunisolida	3,5	1,8
Fluticasona	10,5	18,0
Triamcinolona	3,9	3,6

* Os valores são para a afinidade de fixação aos receptores de glicocorticóides humano "in vitro", em relação àquela da dexametasona.

[‡] O valor é para monopropionato de beclometasona, a forma mais ativa de dipropionato de beclometasona, que é convertido no fígado. (GEORGITIS, 1999)

Os corticosteróides aumentam a síntese de uma antiprotease, inibidor secretório de protease leucocitária, nas células epiteliais das vias aéreas. Existe uma correlação entre afinidade do receptor e a habilidade do corticosteróide em induzir a produção desse inibidor de protease. O propionato de fluticasona, em baixas doses (0,1 nmol/l), aumenta em 50% os níveis dessa antiprotease (JOHNSON, 1996).

Tabela 3 – Correlação entre afinidade do receptor e indução do inibidor secretório de protease leucocitária

	Afinidade Receptor (E ₅₀ ; ng/ml)	Protease Inibidora (EC ₅₀ ; nmol/l)
Hidrocortisona	4.7	25.0
Dexametasona	0.4	2.0
Metilprednisolona	1.0	5.0
Triamcinolona	0.2	1.0
Propionato de fluticasona	0.02	0.1

E₅₀ - Concentração necessária para produzir metade do efeito máximo.
EC₅₀ - Concentração necessária para produzir e manter 50% do efeito.
(JOHNSON, 1996)

A potência tópica pode ser avaliada pela potência vasoconstritora na pele (teste de branqueamento cutâneo de Mackenzie). Acredita-se que este teste também tenha correlação com as afinidades de fixação e meia-vida de fixação para os receptores de corticosteróides. A potência antiinflamatória tópica de corticosteróides inalatórios pode ser classificada medindo-se a quantidade de branqueamento cutâneo em indivíduos sadios; o propionato de fluticasona foi tido como o mais potente, seguido pelo dipropionato de beclometasona (JOHNSON, 1996).

1.5.2. POTÊNCIA SISTÊMICA

A atividade sistêmica dos corticosteróides inalados depende de vários fatores, entre os quais estão: dose liberada ao paciente; potência; destino farmacocinético (extensão do metabolismo hepático de primeira passagem); local de deposição (trato gastro-intestinal e pulmão); diferenças individuais na resposta entre pacientes (BARNES & PEDERSEN, 1993; BARNES et al., 1998).

A biodisponibilidade sistêmica, por via oral, é fator importante. Após a inalação da medicação, sabe-se que em torno de 80% da droga permanece na boca, sendo, então, deglutida e absorvida no trato digestivo (para maximizar a liberação da medicação para as vias aéreas e minimizar a deposição em orofaringe, aconselha-se o uso de espaçador). Cerca de 20% da droga inalada entra no trato respiratório, sendo absorvida e irá exercer efeito local e sistêmico (BARNES, 1998; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

A biodisponibilidade depende diretamente da inativação hepática na primeira passagem pelo fígado, o que determina o quanto de droga ativa permanecerá na circulação sanguínea exercendo efeito sistêmico. Uma fração variável da droga escapa de

metabolização hepática, exercendo, também, efeitos sistêmicos (1% para a fluticasona e 20% para a beclometasona).

Tabela 4 – Biodisponibilidade dos Corticosteróides

	ORAL	INALADO
Beclometasona	< 20	≈ 20
Triamcinolona	22.5	21.5
Budesonida	11.0	25.0
Fluticasona	< 1	20.0

(JOHNSON, 1996)

A biodisponibilidade total é a soma das frações absorvidas do pulmão, trato gastro-intestinal e mucosa oral. Em média, em torno de 20 a 30% da dose fornecida estará disponível sistemicamente (CAMPOS, 1996; BARNES, 1998).

A potência sistêmica é também avaliada por meio da análise da interferência no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e metabolismo ósseo. O risco-benefício dos corticosteróides inalados é deduzido a partir da avaliação da potência tópica e sistêmica. Em doses equipotentes, a relação risco-benefício é muito parecida entre os diversos corticosteróides; entretanto, existem diferenças de potência quando as doses nominais das diversas preparações são comparadas: flunisolida ≈ triamcinolona < beclometasona ≈ budesonida < fluticasona (cada categoria duas vezes mais potente que a anterior) (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Consideram-se doses baixas de corticosteróides inalatórios aquelas menores que 500 mcg/dia de beclometasona em adultos e 400 mcg/dia em crianças; doses médias de 1000 e 800 mcg, respectivamente; e doses altas, acima de 1000 e 800 mcg. Considerando-se as comparações acima expostas, pode-se inferir as doses

equivalentes das demais preparações (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

1.5.3. METABOLISMO

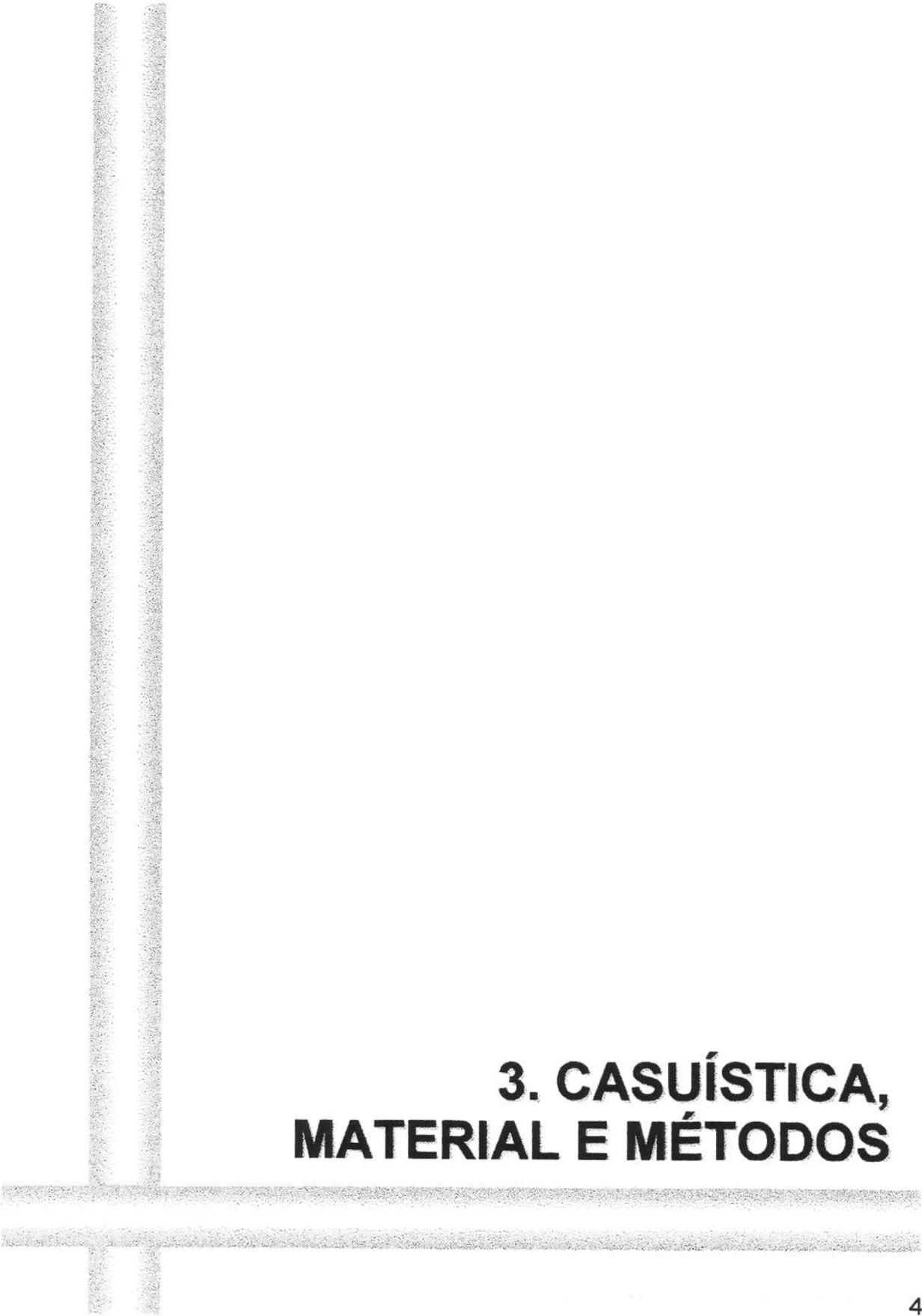
Existem várias diferenças importantes no metabolismo dos diversos glicocorticóides. O dipropionato de beclometasona, por exemplo, é metabolizado para uma forma mais ativa, o monopropionato de beclometasona. Foi possível determinar que, após a inalação de 2 mg de dipropionato de beclometasona, seus níveis plasmáticos eram baixos (< 0,5 mg/ml); em contraste, seu metabólito ativo alcançou níveis plasmáticos significantes (1,8 a 2,5 mg/ml) (JOHNSON, 1996). O propionato de fluticasona, quando metabolizado, gera como metabólito o 17- β ácido carboxílico, que tem atividade farmacológica desprezível (JOHNSON, 1996).

O potencial de atividade sistêmica dos metabólitos das drogas pode ser calculado usando-se, como referência, o grau de afinidade de ligação do metabólito com o receptor; comparando-se com a dexametasona, que tem afinidade relativa de ligação ao receptor igual a 1,0, o dipropionato de beclometasona (afinidade igual a 3.2) torna-se muito mais ativo quando metabolizado para monopropionato (afinidade igual a 16.1). O metabólito da fluticasona, 17- β ácido carboxílico, tem atividade farmacológica desprezível (afinidade < 0,01), quando comparado à afinidade de ligação ao receptor da fluticasona, que é igual a 18 (JOHNSON, 1996).



2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é avaliar a resposta das glândulas supra-renais após estímulo com cortrosina em pacientes asmáticos em uso de dois diferentes corticosteróides inalatórios: dipropionato de beclometasona e propionato de fluticasona, em doses equivalentes.



3. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Vinte pacientes com asma brônquica participaram do protocolo de estudo. Todos apresentavam sintomas episódicos e recorrentes de tosse e/ou dispnéia e/ou sibilância, com presença de doença obstrutiva confirmada pela prova de função pulmonar, com resposta ao broncodilatador. Os elementos característicos da obstrução das vias aéreas considerados foram aqueles que refletem a diminuição dos fluxos aéreos, como o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁), a Capacidade Vital Forçada (CVF) e a relação VEF₁/CVF (%) (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998). As espirometrias foram realizadas em um espirômetro *Collins Survey Plus* dez litros, acoplado a um computador equipado com programa para avaliação de função pulmonar. Os valores foram comparados aos valores teóricos normais calculados a partir das equações de KNUDSON et al. (1976) e todos os exames atendiam aos critérios de reprodutibilidade estabelecidos pela ATS (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1991).

O teste de resposta ao broncodilatador é utilizado na presença de obstrução, na qual observa-se se há desaparecimento ou diminuição desta após 400 mcg de droga broncodilatadora beta-2-agonista (salbutamol ou fenoterol), por via inalatória, administrada por aerosol pressurizado. O teste é considerado significativo ou positivo quando o VEF₁ aumenta 7% ou mais em relação ao respectivo valor percentual basal e, pelo menos, 200 ml em valores absolutos e a CVF aumenta 350 ml em relação ao valor inicial (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Todos os pacientes foram atendidos no ambulatório de Pneumologia da Universidade São Francisco, em Bragança Paulista, São Paulo. À

medida que foram aparecendo pacientes asmáticos que atendessem aos critérios de inclusão, eles foram sendo admitidos no protocolo, após assinatura de consentimento informado. A eles destinou-se, alternadamente, uma das duas drogas do estudo.

Constituíram critérios de exclusão o tabagismo, o uso de corticosteróides orais nos últimos 30 dias, a presença de comorbidades importantes, gestação, aleitamento e uso prévio de corticosteróides por via inalatória.

Após a triagem dos pacientes, houve registro da história clínica e exame físico completo, bem como registro dos valores da prova de função pulmonar, com estudo pré e pós-broncodilatador, pois este estudo foi o que confirmou o diagnóstico de asma. Foram, então, agendados os dias para a retirada de amostras de sangue, informando-se aos pacientes sobre a necessidade do jejum para a coleta. Esta foi realizada com punção venosa única, em membro superior, para dosagem inicial de cortisol basal (realizada às 8 horas da manhã). A seguir, foi aplicada injeção intravenosa de cortrosina*, com novas coletas sanguíneas para dosagem de cortisol, 30 e 60 minutos após a injeção.

Dos procedimentos descritos acima, resultaram dois grupos: grupo I, com o corticosteróide inalado dipropionato de beclometasona, na dosagem de duas aerogações de 250 mcg a cada 12 horas e grupo II, com o corticosteróide inalado propionato de fluticasona, na dosagem de uma aerogação de 250 mcg a cada 12 horas. Em relação à equivalência das doses, estudos comprovam que, em uma relação de 2:1, beclometasona e fluticasona apresentam a mesma eficácia clínica (BARNES, MARONE, DI MARIA, UISSER, UTANA e PAYNE, 1993; BRUTSCHE, BRUTSCHE,

* Peptídeo sintético, correspondente aos resíduos 1 a 24 do ACTH humano, na dose de 0,25 mg (nessa dosagem, a cortrosina estimula o córtex da supra-renal, da mesma maneira que 25 unidades de ACTH natural) (GOODMAN e GILMAN, 1996)

MUNAWAR, LANGGLEY, MASTERSON, DALEY-YATES, BROWN, CUSTOVIC e WOODCODL, 2000).

O grupo I foi constituído por oito pacientes do sexo feminino e dois do sexo masculino, com idades variando entre 18 e 73 anos, todos portadores de asma brônquica de grau leve. O grupo II foi constituído por seis pacientes do sexo feminino e quatro do sexo masculino, com idades variando entre 19 e 67 anos, sendo seis pacientes portadores de asma de grau leve e quatro portadores de asma de grau moderado, de acordo com os critérios estabelecidos para classificação de asma no II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA (1998).

Os pacientes foram instruídos sobre o uso correto da medicação, sempre acoplada ao espaçador, para diminuir a deposição da medicação na orofaringe. Mesmo assim, foi recomendada higiene oral após o uso do medicamento durante todo o período de acompanhamento.

Os pacientes foram examinados a cada dois meses, com avaliação clínica e prova de função pulmonar, com estudo pré e pós-broncodilatador, por um período total de seis meses. Ao final, nova dosagem de cortisol basal, 30 e 60 minutos após injeção intravenosa de cortrosina, foi realizada.

As dosagens do cortisol foram realizadas com o equipamento *IMMULITE Automated Analyzer*, pelo método de quimioluminescência, sendo os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaio, estabelecidos pelo fabricante, de 6.8% e 9.9%, respectivamente.

As tabelas a seguir mostram os percentuais de presença de sintomas nos dois grupos (teste exato de Fisher), antes do início da corticoterapia.

Tabela 5 – Presença de Dispnéia

DISPNÉIA			
Grupo	Não	Sim	Total
Beclo	2	8	10
Fluti	2	8	10

p = 1,000

Tabela 6 – Presença de Tosse

TOSSE			
Grupo	Não	Sim	Total
Beclo	1	9	10
Fluti	5	5	10

p = 0,141

Tabela 7 – Presença de Chiado

CHIADO			
Grupo	Não	Sim	Total
Beclo	2	8	10
Fluti	1	9	10

p = 1,000

Em relação aos sintomas, os grupos são semelhantes entre si, com a grande ressalva que os sintomas não foram graduados em relação à sua intensidade.

As tabelas abaixo mostram os valores das médias das variáveis obtidas por meio da prova de função pulmonar, nos dois grupos, antes do início da corticoterapia. Os grupos apresentam o mesmo comportamento, sem diferenças significativas entre si (Análise de variância com medidas repetidas).

Tabela 8 – Variável Capacidade Vital Forçada - CVF

GRUPO	N.º PACIENTES	MÉDIA (%)		DESVIO PADRÃO
Beclo	10	CVF pré	104,40	12,95
		CVF pós	108,30	22,59
Fluti	10	CVF pré	109,80	22,45
		CVF pós	117,90	17,53

CVF: Capacidade Vital Forçada
 Pré: Pré broncodilatador
 Pós: Pós broncodilatador

Tabela 9 – Variável Volume Expiratório Forçado - VEF₁

GRUPO	N.º PACIENTES	MÉDIA (%)	DESVIO PADRÃO
Becló	10	VEF ₁ pré	84,30
		VEF ₁ pós	94,50
Fluti	10	VEF ₁ pré	81,20
		VEF ₁ pós	90,80

VEF₁: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
 Pré: Pré broncodilatador
 Pós: Pós broncodilatador

Tabela 10 – Variável Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo sobre a Capacidade Vital Forçada - VEF₁ / CVF

GRUPO	N.º PACIENTES	MÉDIA (%)	DESVIO PADRÃO
Becló	10	VEF ₁ /CVF pré	68,70
		VEF ₁ /CVF pós	75,20
Fluti	10	VEF ₁ /CVF pré	60,00
		VEF ₁ /CVF pós	62,70

VEF₁ /CVF: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo dividido pela Capacidade Vital Forçada
 Pré: Pré broncodilatador
 Pós: Pós broncodilatador

4. RESULTADOS

Após seis meses do uso das diferentes drogas, os dois grupos apresentavam comportamento também semelhante em relação aos percentuais de presença de sintomas, como mostram as tabelas abaixo (Teste exato de Fisher).

Tabela 11 – Presença de Dispnéia

DISPNÉIA			
Grupo	Não	Sim	Total
Beclo	5	5	10
Fluti	9	1	10

p = 0,141

Tabela 12 – Presença de Tosse

TOSSE			
Grupo	Não	Sim	Total
Beclo	6	4	10
Fluti	8	2	10

p = 0,628

Tabela 13 – Presença de Chiado

CHIADO			
Grupo	Não	Sim	Total
Beclo	3	7	10
Fluti	6	4	10

p = 0,370

As tabelas a seguir mostram a comparação dos percentuais de presença de sintomas antes e seis meses após a corticoterapia, para cada um dos grupos (Teste não paramétrico de McNemar).

Tabela 14 – Presença Dispnéia no Grupo Beclometasona

Grupo Beclometasona	Dispnéia Sim	Dispnéia Não
Antes da corticoterapia	8	2
6 meses após corticoterapia	5	5

$p = 0,3711$

Tabela 15 – Presença de Dispnéia no Grupo Fluticasona

Grupo Fluticasona	Dispnéia Sim	Dispnéia Não
Antes da corticoterapia	8	2
6 meses após corticoterapia	1	9

$p = 0,0233$

Tabela 16 – Presença de Tosse no Grupo Beclometasona

Grupo Beclometasona	Tosse Sim	Tosse Não
Antes da corticoterapia	9	1
6 meses após corticoterapia	4	6

$p = 0,0736$

Tabela 17 – Presença de Tosse no Grupo Fluticasona

Grupo Fluticasona	Tosse Sim	Tosse Não
Antes da corticoterapia	5	5
6 meses após corticoterapia	2	8

$p = 0,4497$

Tabela 18 – Presença de Chiado no Grupo Beclometasona

Grupo Beclometasona	Chiado Sim	Chiado Não
Antes da corticoterapia	8	2
6 meses após corticoterapia	7	3

$p = 1,000$

Tabela 19 – Presença de Chiado no Grupo Fluticasona

Grupo Fluticasona	Chiado Sim	Chiado Não
Antes da corticoterapia	9	1
6 meses após corticoterapia	4	6

$p = 0,0736$

Não há alterações significativas do momento inicial para o momento seis meses após a corticoterapia, em relação à tosse e chiado para nenhum dos dois grupos. Em relação à dispnéia, o grupo beclometasona não apresenta alteração significativa, mas o grupo fluticasona apresenta esta alteração ($p = 0,0233$), pois sete (70%) dos pacientes avaliados tiveram dispnéia no momento pré corticoterapia e passaram a não mais apresentá-la seis meses após. Dos pacientes participantes do protocolo, nenhum apresentou qualquer efeito colateral local em decorrência do uso contínuo dos diferentes corticosteróides.

Em relação à prova de função pulmonar, na variável Capacidade Vital Forçada, conforme a Tabela 20, os grupos demonstram o mesmo comportamento ao longo das avaliações ($p = 0.7352$) e não apresentam diferenças entre si em cada momento avaliado ($p = 0,4454$). Os dois grupos exibem alteração significativa do momento pré-broncodilatador e pós-broncodilatador após seis meses de medicação ($p = 0,0003$), portanto, tem-se acréscimo significativo em seis meses do pré-BD para o pós-BD. Não há alteração significativa na Capacidade Vital Forçada do pré-BD para o pós-BD no basal ($p = 0,0833$) (Análise de variância com medidas repetidas).

Tabela 20 – Comparação das médias da Capacidade Vital Forçada, antes e após os seis meses da corticoterapia, nos dois grupos

GRUPO	N.º OBS.	VARIÁVEL	N	MÉDIA (%)	DESVIO PADRÃO
Becló	10	CVFpré	10	104,40	12,95
		CVFpós	10	108,30	22,59
		CVFpré(6)	10	105,30	23,57
		CVFpós(6)	10	112,60	21,97
Fluti	10	CVFpré	10	109,80	22,45
		CVFpós	10	117,90	17,53
		CVFpré(6)	10	107,80	18,97
		CVFpós(6)	10	120,40	20,53

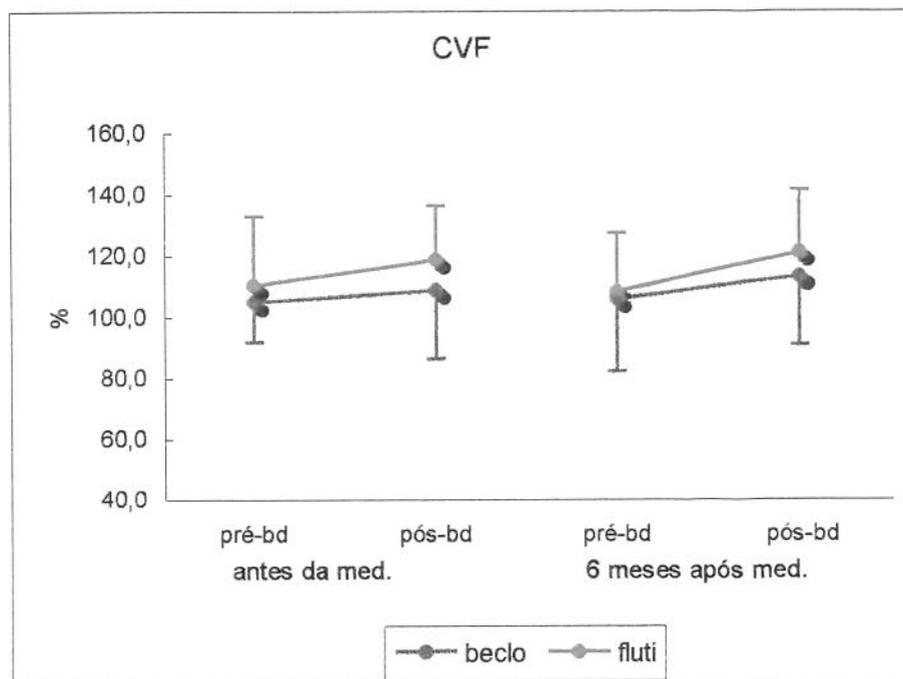
CVFpré: Capacidade Vital Forçada antes da corticoterapia, pré broncodilatador.

CVFpós: Capacidade Vital Forçada antes da corticoterapia, pós broncodilatador.

CVFpré(6): Capacidade Vital Forçada após os 6 meses de corticoterapia, pré broncodilatador.

CVFpós(6): Capacidade Vital Forçada após os 6 meses de corticoterapia, pós broncodilatador.

Gráfico 1 – Variável CVF



O Gráfico 1 demonstra os dois diferentes momentos da avaliação, ou seja, antes da corticoterapia e seis meses após a mesma, para as duas drogas, em relação à variável Capacidade Vital Forçada.

Em relação à variável Volume Expiratório Forçado no 1º segundo, conforme mostra a Tabela 21, os grupos expressam o mesmo comportamento ao longo das avaliações ($p = 0,9338$) e apresentam alterações significativas do pré-broncodilatador e pós-broncodilatador na avaliação inicial ($p = 0,0031$), assim como após seis meses de medicação ($p = 0,0001$) – Análise de Variância com medidas repetidas.

Tabela 21 – Comparação das médias do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo, antes e após os seis meses da corticoterapia, nos dois grupos

GRUPO	N.º OBS.	VARIÁVEL	N	MÉDIA (%)	DESVIO PADRÃO
Beclo	10	VEF ₁ pré	10	84,30	14,11
		VEF ₁ pós	10	94,50	16,37
		VEF ₁ pré(6)	10	90,40	23,32
		VEF ₁ pós(6)	10	100,80	20,85
Fluti	10	VEF ₁ pré	10	81,20	31,35
		VEF ₁ pós	10	90,80	26,43
		VEF ₁ pré(6)	10	84,40	28,94
		VEF ₁ pós(6)	10	97,60	24,98

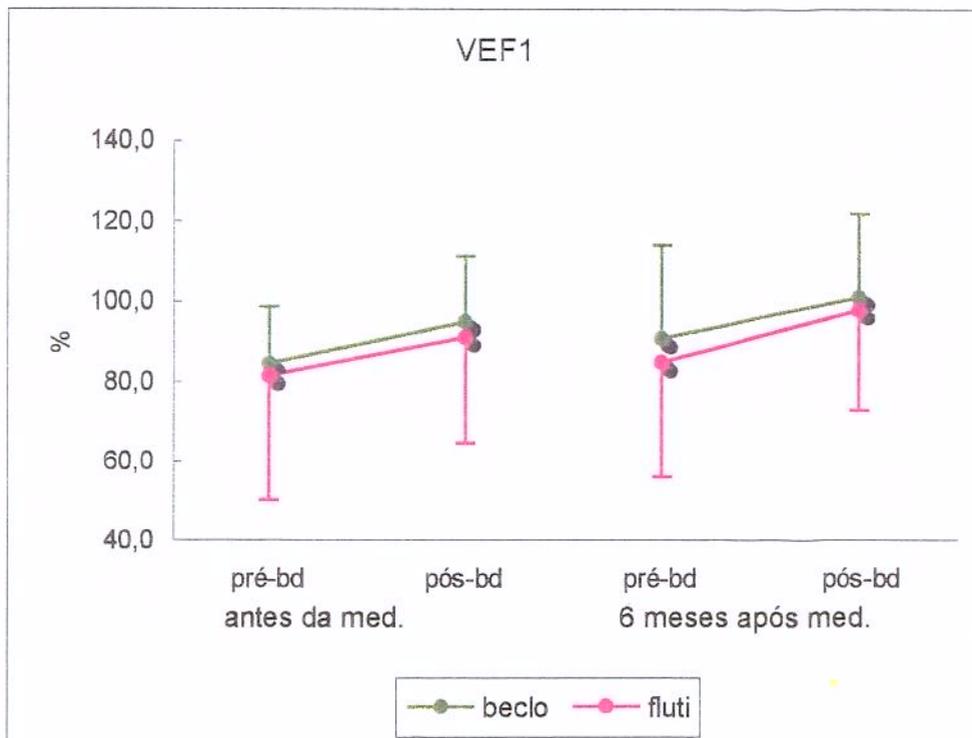
VEF₁pré: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo antes da corticoterapia, pré broncodilatador.

VEF₁pós: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo antes da corticoterapia, pós broncodilatador.

VEF₁pré(6): Volume Expiratório Forçado no 1º segundo após os seis meses de corticoterapia, pré broncodilatador.

VEF₁pós(6): Volume Expiratório Forçado no 1º segundo após os seis meses de corticoterapia, pós broncodilatador.

Gráfico 2 – Variável VEF₁



O Gráfico 2 aponta os dois diferentes momentos da avaliação – antes e após a corticoterapia – em relação à variável Volume Expiratório Forçado no 1º segundo, para as duas drogas.

Em relação à variável VEF₁/CVF, conforme indica a Tabela 22, os grupos apresentam o mesmo comportamento ao longo das avaliações ($p = 0,3436$) e não demonstram diferenças significativas entre si em cada momento avaliado ($p = 0,0601$).

Os dois grupos apresentam alteração significativa do pré-broncodilatador para o pós-broncodilatador, tanto antes da corticoterapia ($p = 0,0009$) como após os seis meses de uso da mesma ($p = 0,0001$) (Análise da Variância com medidas repetidas).

Tabela 22 – Comparação das médias do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo sobre a Capacidade Vital Forçada, antes e após os seis meses da corticoterapia, nos dois grupos

GRUPO	N.º OBS.	VARIÁVEL	N	MÉDIA (%)	DESVIO PADRÃO
Becló	10	VEF ₁ /CVFpré	10	68,70	9,10
		VEF ₁ /CVFpós	10	75,20	9,92
		VEF ₁ /CVF pré(6)	10	72,60	10,22
		VEF ₁ /CVFpós(6)	10	76,30	9,67
Fluti	10	VEF ₁ /CVFpré	10	60,00	14,17
		VEF ₁ /CVFpós	10	62,70	13,24
		VEF ₁ /CVFpré(6)	10	63,10	15,10
		VEF ₁ /CVFpré(6)	10	67,30	12,76

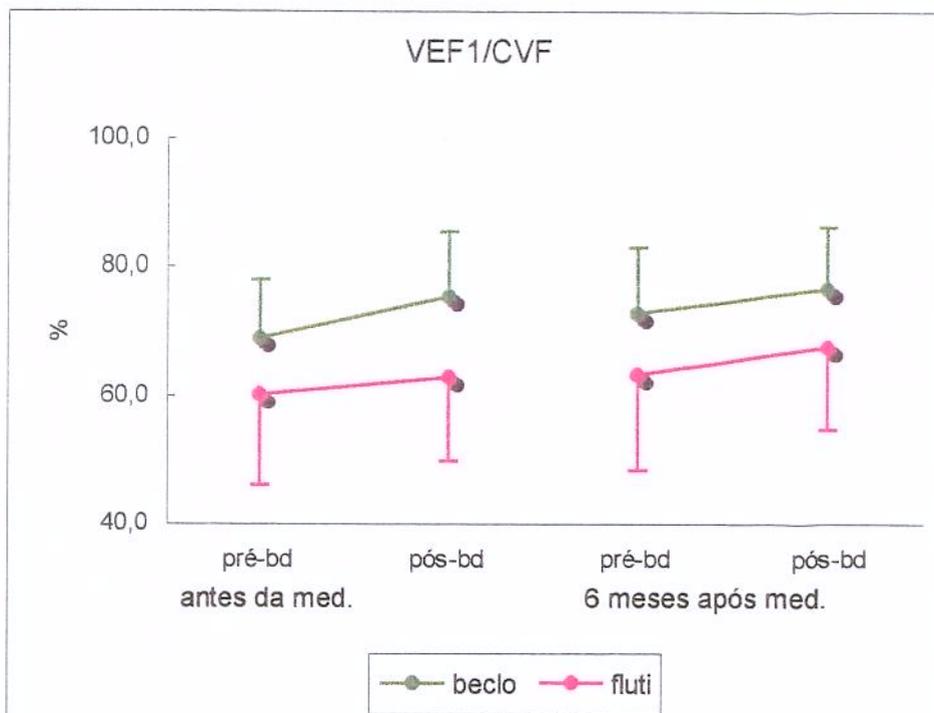
VEF₁ /CVFpré: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo sobre a Capacidade Vital Forçada antes da corticoterapia, pré broncodilatador.

VEF₁ /CVFpós: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo sobre a Capacidade Vital Forçada antes da corticoterapia, pós broncodilatador.

VEF₁ /CVFpré(6): Volume Expiratório Forçado no 1º segundo sobre a Capacidade Vital Forçada após os seis meses de corticoterapia, pré broncodilatador.

VEF₁ /CVFpós(6): Volume Expiratório Forçado no 1º segundo sobre a Capacidade Vital Forçada após os seis meses de corticoterapia, pós broncodilatador.

Gráfico 3 – Variável Volume Expiratório Forçado no 1º segundo sobre a Capacidade Vital Forçada



O Gráfico 3 mostra os diferentes momentos da avaliação, antes e após os seis meses de corticoterapia, em relação à variável Volume Expiratório Forçado no 1º segundo sobre a Capacidade Vital Forçada, para as duas drogas.

Quando estudada a dosagem de cortisol, conforme mostra a Tabela 23, os grupos apresentam o mesmo comportamento ao longo das avaliações ($p = 0,7456$) e não demonstram diferenças entre si em cada momento avaliado ($p = 0,9231$).

Os dois grupos apresentam alterações significativas entre a dosagem basal de cortisol e 30 minutos após estímulo com cortrosina ($p = 0,0001$), entre dosagem basal e 60 minutos após estímulo ($p = 0,0001$) e entre 30 e 60 minutos após estímulo da glândula adrenal ($p = 0,0040$), antes do início da corticoterapia. Após os seis meses do uso dos diferentes corticosteróides, observam-se alterações significativas entre o valor basal e 30 minutos após estímulo ($p = 0,0001$), entre basal e 60 minutos após o estímulo ($p = 0,0001$) e entre 30 e 60 minutos após o estímulo ($p = 0,0007$). Do grupo beclometasona, dois pacientes foram excluídos ao final dos seis meses de corticoterapia, em relação às dosagens de cortisol, por problemas técnicos no laboratório que recebeu as coletas sanguíneas.

Tabela 23 – Valores das médias das dosagem de cortisol, antes e após os seis meses da corticoterapia, nos dois grupos

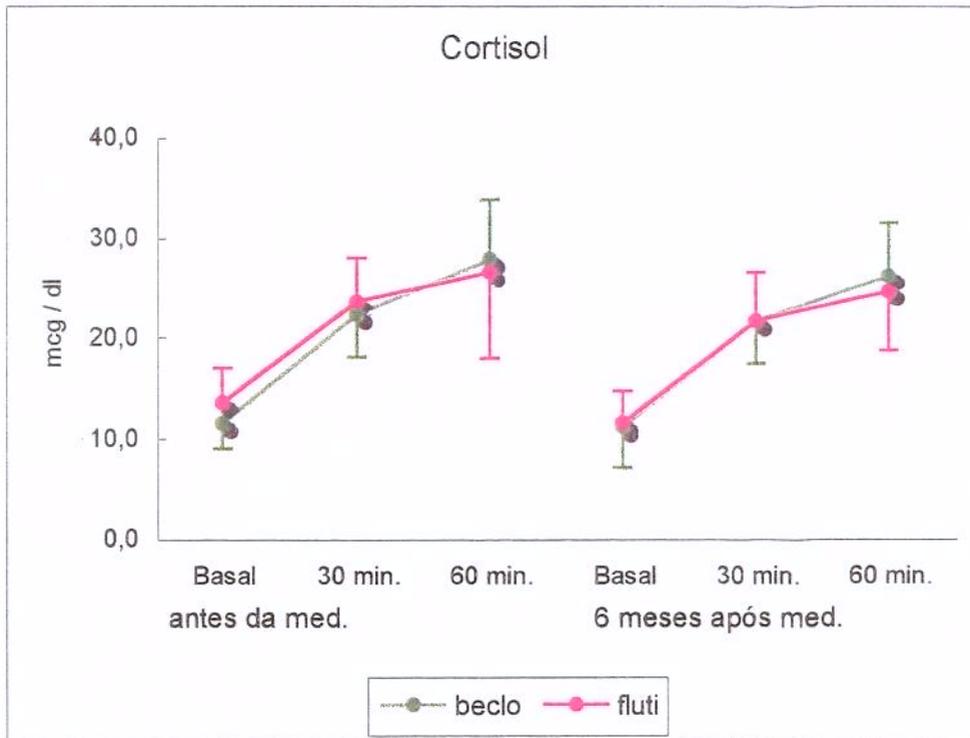
GRUPO	N.º OBS.	VARIÁVEL	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
Becló	08	CORTISOL BASAL	08	11,40	2,54
		CORTISOL 30	08	22,23	4,30
		CORTISOL 60	08	27,71	6,01
		* CORTISOL BASAL	08	11,03	3,99
		* CORTISOL 30	08	21,50	4,29
		* CORTISOL 60	08	26,18	5,27
		Fluti	10	CORTISOL BASAL	10
CORTISOL 30	10			23,44	4,43
CORTISOL 60	10			26,45	8,69
* CORTISOL BASAL	10			11,43	3,13
* CORTISOL 30	10			21,49	4,92
* CORTISOL 60	10			24,60	5,90

* Após seis meses de uso de corticosteróide.

CORTISOL 30: Trinta minutos após a estimulação das glândulas supra-renais com cortrosina.

CORTISOL 60: Sessenta minutos após a estimulação das glândulas supra-renais com cortrosina.

Gráfico 4 – Variável Cortisol



O Gráfico 4 representa os valores das médias das dosagens de cortisol, no tempo basal, 30 e 60 minutos após o estímulo das glândulas supra-renais, para as duas drogas, tanto antes quanto após a corticoterapia.

5. DISCUSSÃO

A asma brônquica é um problema de saúde pública. Morrem mais de duas mil pessoas por asma a cada ano no Brasil, e sabe-se que a asma não tratada pode resultar em obstrução brônquica irreversível. Esta doença leva um grande contingente de brasileiros a faltar ao trabalho e à escola.

Apesar da existência de tratamento eficaz, há muitos preconceitos por parte dos pacientes e da classe médica, como o de subestimar os riscos da doença ou o fato de não se usar corticosteróides quando necessário e da maneira correta. A asma brônquica é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas e seus portadores merecem cuidados preventivos sistemáticos e acompanhamento médico periódico. A qualidade de vida e da saúde da população brasileira têm que ser prioritárias. Um grande número de brasileiros asmáticos vive em sérias dificuldades, pois não tem acesso a serviços de saúde especializados, nem às medicações para a prevenção das crises ou para o seu tratamento domiciliar. Um programa de tratamento ambulatorial adequado, somado à educação do paciente e ao fornecimento das medicações pela rede pública, é capaz de reduzir tanto os atendimentos de emergência quanto as internações decorrentes das crises de exacerbação.

Lamentavelmente pode-se afirmar que grande parte dos pacientes asmáticos não tem acesso à corticoterapia por via inalatória em decorrência do alto custo da mesma. Durante os seis meses do protocolo deste estudo, os pacientes que dele participaram foram beneficiados com as medicações; atualmente, muitos abandonaram seu uso, pois não podem comprá-la. Não é somente custo o fator limitante ao uso contínuo da corticoterapia inalatória, mas também o certo temor que existe em relação

aos seus efeitos colaterais sistêmicos, tanto por parte dos pacientes, quanto de muitos médicos.

Os corticosteróides via inalatória apresentam menor potencial de efeitos colaterais sistêmicos em relação aos corticosteróides orais, mas este potencial existe (LIPWORTH, 1999). Os efeitos colaterais sistêmicos da terapia com corticosteróides inalatórios vêm sendo intensamente estudados nos últimos anos: BROWN, BLUNDELL, GREENING, LOMPTON (1991) estudaram a supressão do HPA em pacientes asmáticos em uso de altas doses de beclometasona e budesonida; GEDDES (1992) avaliou o risco-benefício do uso de corticosteróides inalatórios em relação à supressão do HPA, metabolismo ósseo, retardo do crescimento e catarata; BARNES, MARONE, DIMARIA et al. (1993) compararam doses equivalentes de beclometasona e fluticasona no tratamento da asma grave e seu efeito nas glândulas supra-renais; BOE, BAKKE, RODOLEN et al. (1994) estudaram eficácia e supressão do HPA com altas doses de corticosteróides; CLARK, GROVE, CARGIL, LIPWORTH (1996) realizaram estudo comparativo entre budesonida e fluticasona na supressão adrenal; LIPWORTH, CLARK, Mc FARLANE (1997) avaliaram as glândulas supra-renais em crianças asmáticas em uso de fluticasona e budesonida; PEDERSEN & O'BYRNE (1997) estudaram eficácia e segurança dos corticosteróides inalados em asma; DLUHY (1998) apresentou estudo sobre o impacto clínico da supressão do HPA com o uso de diferentes corticosteróides inalados; FITZGERALD, VAN ASPEREN, MELLIS, HONNER, SMITH, AMBER (1998) avaliaram a função adrenal em crianças asmáticas em uso de doses equivalentes de beclometasona e fluticasona; LI, GOLDSTEIN, GROSS, NOONAN, WEISBERG, EDWARDS (1999) pesquisaram os efeitos dos corticosteróides, por via oral e por via inalatória, sobre o HPA; LI, GOLDSTEIN, GROSS, NOONAN, WEISBERG, EDWARDS, REED, ROGENES (1999) compararam os efeitos de dois diferentes corticosteróides inalados e corticosteróide oral

sobre o HPA; DEKHUIJZEN e HONOUR (2000) pesquisaram a interação existente entre corticosteróides inalados e HPA; RINGDAL, LUNDBACK, ALTON, RAK, EIVINDSON, BRATTEN, KJAERGAARD (2000) compararam os efeitos da fluticasona e budesonida sobre o HPA em asmáticos adultos.

As investigações relacionadas aos efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteróides inalados têm se concentrado em quatro grandes áreas: função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; densidade óssea; distúrbios do crescimento, em crianças; e catarata. Estudos comprovam efeito dose-dependente, conforme as doses dos corticosteróides inalados são aumentadas, aumenta a incidência de supressão das glândulas supra-renais (BROWN et al., 1991; BRUTSCHE et al., 2000).

O grau de supressão também está relacionado à frequência e duração da administração dos corticosteróides (BARNES, 1995). O uso de espaçadores resulta em menor deposição dos corticosteróides na orofaringe, portanto, menor absorção sistêmica e menor incidência de supressão das glândulas supra-renais (BROWN, BLUNDELL, GREENING, LOMPTON, 1990; BARNES, 1995; DLUHY, 1998; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998). De acordo com a literatura (CLARK, GROVE, CARGILL, LIPWORTH, 1996), existe uma relação dose-resposta com o uso dos corticosteróides inalados; à medida que as doses são elevadas, não ocorre aumento proporcional dos efeitos terapêuticos e começam a se manifestar os efeitos colaterais.

Os resultados deste estudo demonstram que a beclometasona, na dosagem de 500 mcg, duas vezes ao dia, e a fluticasona, na dosagem de 250 mcg, duas vezes ao dia, não causaram qualquer grau detectável de supressão das glândulas supra-renais, por meio do método empregado para sua avaliação. Encontraram-se dados da

literatura que concordam com estes achados (FABBRI, BURG, CROONENBORGH et al., 1993; SMITH & HODSON, 1993).

A dosagem do cortisol livre na urina de 24 horas, associada à estimulação da glândula supra-renal por meio do teste da metirapona, parece ser o mais sensível método para a detecção de supressão das glândulas supra-renais pelo tratamento com glicocorticóides inalados, segundo achados da literatura (HOLT, LOWNDES, SMITHIES, DIXON, 1990; KAMADA, SZEFLER, BOUSHEY et al., 1996).

Os vários testes existentes refletem diferentes aspectos da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A dosagem do cortisol plasmático pela manhã mostra a estimulação adrenal pelo hormônio adrenocorticotrófico e a integridade do processo de liberação de corticotropina; dessa maneira concentrações adequadas sugerem falta de supressão significativa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (KAMADA et al., 1996).

O estímulo com o análogo do ACTH demonstra, quando a resposta é normal, a existência de reserva secretória das glândulas supra-renais. Portanto, neste estudo, os resultados sugerem que as doses usadas de beclometasona e fluticasona não deprimiram, de modo detectável, o funcionamento hipotalâmico e também não prejudicaram a produção de hormônio nas glândulas supra-renais. Estudos mais recentes têm demonstrado (BROIDE, SOFERMAN, KIVITY, GOLANDER, DICKSTEIN, SPIRER, WISMAN, 1995) que diminuições muito discretas da reserva adrenal podem ser observadas quando estimuladas com baixa dose do análogo do ACTH, o que traria maior sensibilidade na detecção de ação dos corticosteróides inalatórios sobre as glândulas supra-renais. A opção por esta forma de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, deveu-se, exclusivamente, à disponibilidade da mesma no hospital onde o estudo foi realizado.

Em relação à prova de função pulmonar, observou-se neste estudo melhora da resposta ao broncodilatador, medida por meio da variável Capacidade Vital Forçada,

o que condiz com dados de literatura de que a corticoterapia melhora a resposta ao broncodilatador (DJUKANOVIC et al., 1992; BARNES et al., 1993).

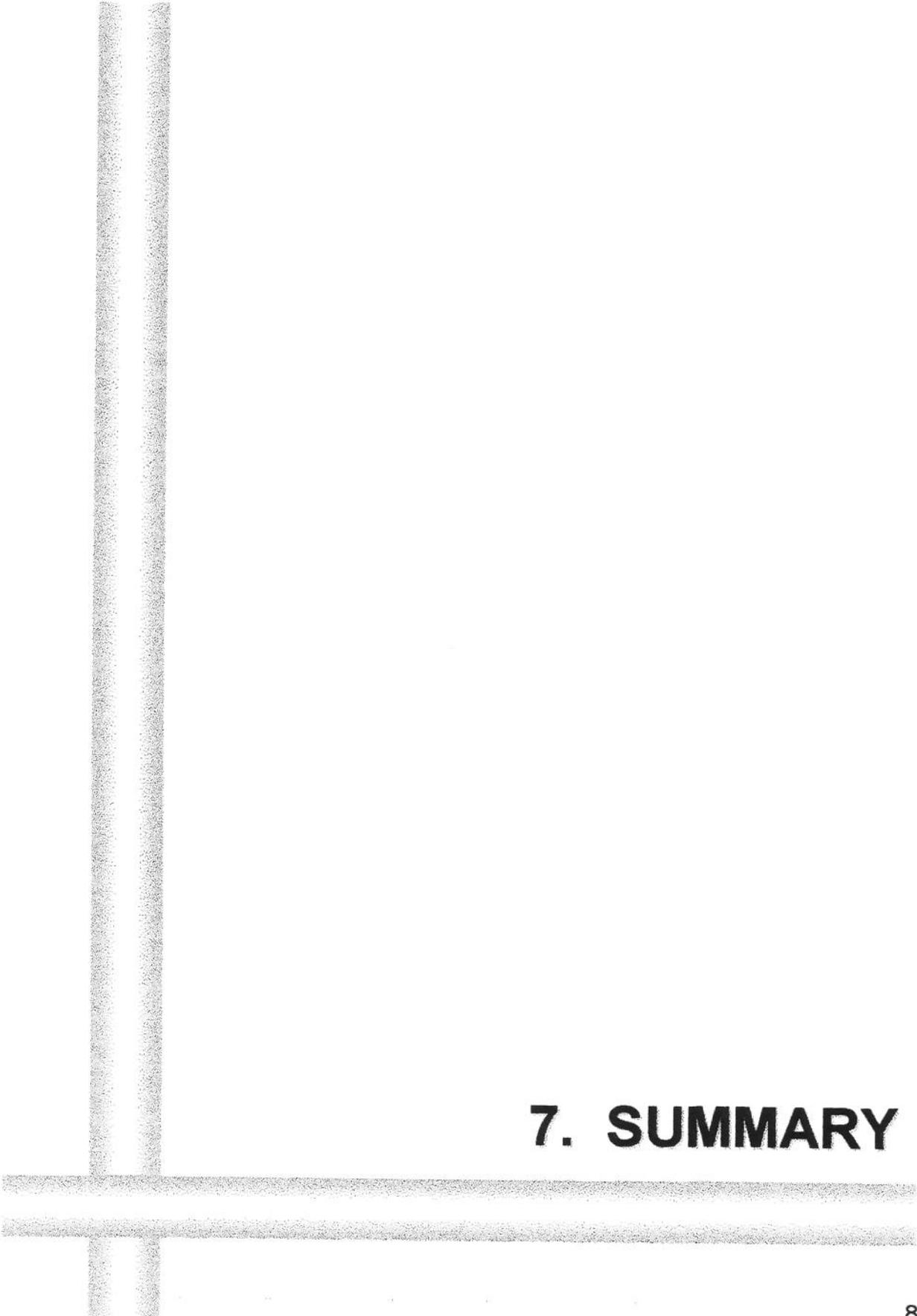
Com relação às queixas apresentadas pelos pacientes, somente foi possível demonstrar melhora objetiva da asma no grupo fluticasona, por ser o grupo com menor número de pacientes com dispnéia ao final do estudo; porém, esse número é pequeno para afirmação de melhora sintomática.

6. CONCLUSÕES

Os corticosteróides inalatórios beclometasona e fluticasona, nas doses empregadas neste estudo, não provocam supressão apreciável do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal quando avaliadas por meio da dosagem do cortisol matinal, seguida pelo teste de estímulo das glândulas supra-renais com o análogo do hormônio adrenocorticotrófico.

Este método pode ser utilizado para medir a reserva funcional das glândulas supra-renais em pacientes em uso de corticoterapia inalatória, por estar disponível à grande parte dos médicos clínicos preocupados com um dos principais efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteróides.

Na prova funcional ventilatória, nos dois grupos, houve melhora da resposta ao broncodilatador depois dos seis meses de tratamento, fato que pode traduzir-se numa melhora da asma brônquica.



7. SUMMARY

Bronchial asthma is widely known as a chronic inflammatory disease of the airways and corticosteroids are the most effective drugs for asthma treatment since they block many of the inflammatory mechanisms of the disease and they have prophylactic action.

In the last decades, with the introduction of inhaled corticotherapy, there was a reduction in the periods of use of oral corticosteroids; although there is concern about its systemic side effects of clinical impact that are: adrenal suppression, osteoporosis, cataracts, glaucoma, metabolic disturbances, in adults; and also growth retard in children.

The purpose of this study was the comparison of the effects of two different inhaled corticosteroids – beclomethasone dipropionate and fluticasone propionate – in equivalent doses, over the function of adrenal gland.

Twenty asthmatic patients have been divided in two groups: group I treated with beclomethasone in doses of 500 microgram twice a day and group II treated with fluticasone in doses of 250 microgram twice a day. The group I was formed by eight female and two male patients, age varying from 18 to 73 years, with mild bronchial asthma. Group II was constituted of six female and four male patients, age varying from 19 to 67 years; six patients had mild bronchial asthma and four patients had moderate bronchial asthma. After the patients were admitted in the protocol, there was the register of the clinical history and the pulmonary function test, with pre and post bronchodilator studies. After the first dosage of basal cortisol (8:00 am), intravenous injection of cortrosyn was made and new blood samples were collected, 30 and 60 minutes after the stimulation of adrenal glands. After six months of medication, new blood samples were

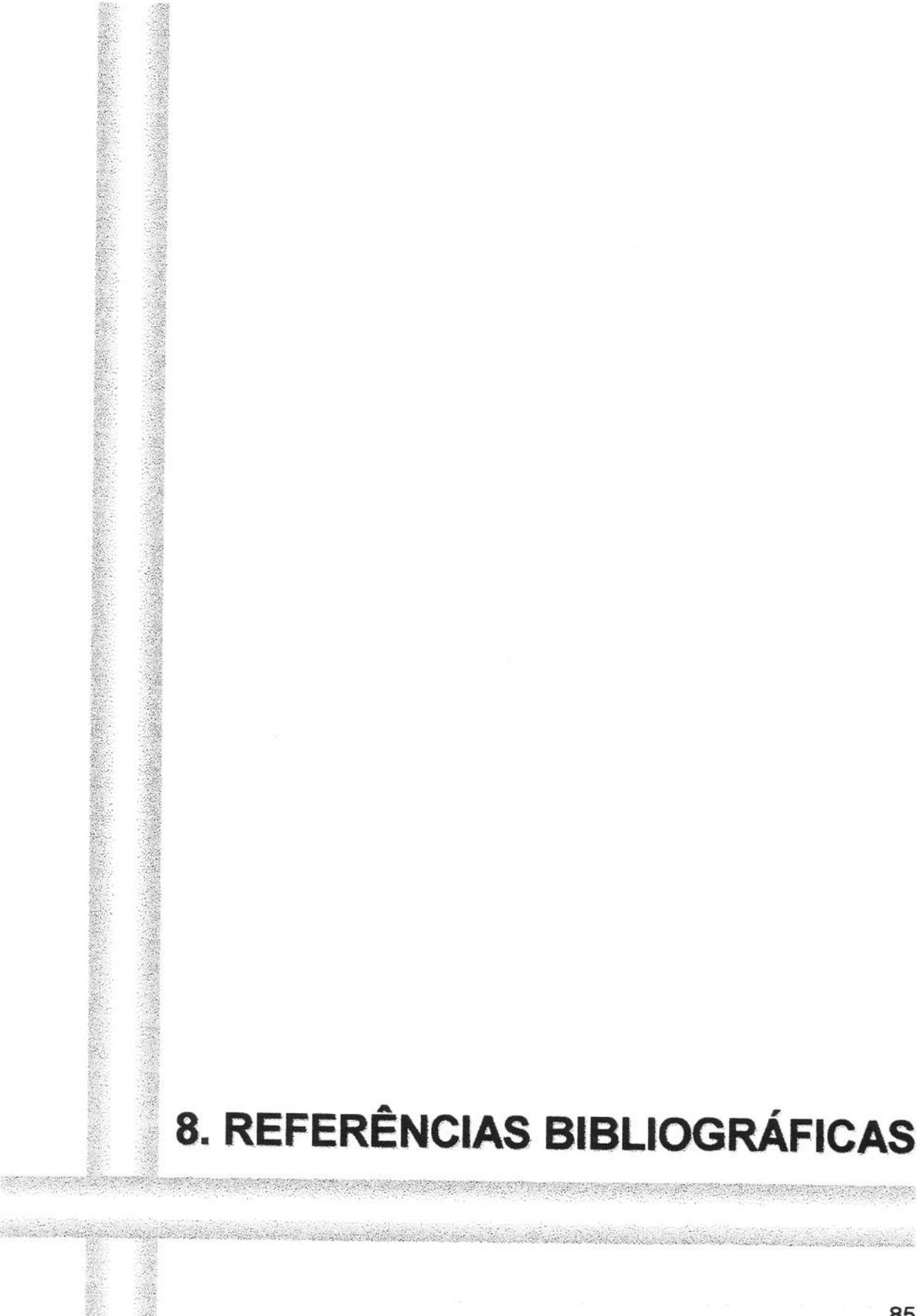
collected for cortisol dosage at basal conditions, 30 and 60 minutes after stimulation with cortrosyn. The cortisol was measured by the method of chemiluminescence.

In relation to the symptoms at the beginning of the protocol, the groups did not show significant differences between them, with the great safeguard that the symptoms have not had graduation of intensity. After six months of medication, the groups also presented similar behaviour; when the comparison is done in the same group, the patients using fluticasone presented a significant improvement of the dyspnea ($p = 0,0233$), since seven (70%) of the patients presented dyspnea at the beginning and did not have it in the post medication moment. Nevertheless, it was not the objective of the protocol the evaluation of improvement of the symptoms and the number of patients in each group was too small.

The analysis of the pulmonary function tests in the pre and post medication periods shows no significant differences between the groups. It was observed significant improvement of the response to bronchodilator after six months of treatment with both inhaled corticosteroids.

The concentration of cortisol, before and after six months of the use of both drugs, did not show alterations in any of the groups.

The results of this study show that beclomethasone and fluticasone, at the doses described, used with a spacer attachment, do not cause any detectable adrenal suppression.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADCOCK, I.M.; GILBEY, T.; GELDER, C.M.; CHUNG, K.F.; BARNES, P.J. - Glucocorticoid receptor localization in normal human lung and asthmatic lung. **Am J Respir Crit Med.** 154:771-782, 1996.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. - Lung function testing: selection of reference values and interpretational strategies. **Am Rev Respir Dis.** 144:1202-1208, 1991.
- BARNES, N.C.; MARONE, G.; DI MARIA, G.U.; UISSER, S.; UTANA, I.; PAYNE, S.C. - A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in treatment of severe asthma. **Eur Respir J.** 6:877-884, 1993.
- BARNES, P.J. - Effect of corticosteroid on airway hyperresponsiveness. **Am Rev Respir Dis.** 141:S70-S76, 1990.
- BARNES, P.J. - Inhaled Glucocorticoids for Asthma. **N Engl J Med,** 332:868-875, 1995.
- BARNES, P.J. - Molecular mechanism of steroid action in asthma. **J. Allergy Clin Immunol.** 97:159-168, 1996.
- BARNES, P.J. & PEDERSEN, S. - Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. **Am Rev Respir Dis.** 148(suppl):S1-S26, 1993.
- BARNES, P.J.; PEDERSEN, S.; BUSSE, W.W. - Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. **Am J Respir Crit Care Med.** 157:S1-S53, 1998.
- BOE, J.; BAKKE, P.; RODOLEN, T.; SKOVLUND, E.; GULSVIK, A. - High-dose inhaled steroids in asthmatics: moderate efficacy gain and suppression of the hypothalamic – pituitary – adrenal (HPA) axis. **Eur Respir J.** 7(12):2179-84, 1994.
- BROIDE, J.; SOFERMAN, R.; KIVITY, S.; GOLANDER, A.; DICKSTEIN, G.; SPIRER, Z.; WISMAN, Y. - Low-dose adrenocorticotropin Test Reveals Impaired adrenal function in patient taking inhaled corticosteroids. **J Clin Endocrinol Metal.** 80:1243-46, 1995.

- BROWN, P.H.; BLUNDELL, G.; GREENING, A.P.; LOMPTON, G.K. - Do large volume spacer devices reduce the systemic effects of high dose inhaled corticosteroids? **Thorax**. 45:736-39, 1990.
- BROWN, P.H.; BLUNDELL, G.; GREENING, A.P.; LOMPTON, G.K. - Hypothalamic - pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics inhaling high dose corticosteroids. **Respir Med**. 85:501-510, 1991.
- BRUTSCHE, M.H.; BRUTSCHE, I.C.; MUNAWAR, M.; LANGLEY, S.J.; MASTERSON, C.M.; DALEY-YATES, P.T.; BROWN, R.; CUSTOVIC, A.; WOODCODL, A. - Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. **Lancet**. 356:556-61, 2000.
- CAMPOS, L.E.M. - Corticosteróide inalatório, há algum de preferência? **J Pneumol**. Editorial – 22(5):221-224, setembro/outubro, 1996.
- CHECK, W.A. & KALINER, M.A. - Pharmacology and pharmacokinetics of topical corticosteroid derivatives for asthma therapy. **Am Rev Respir Dis**. 141:S44-S51, 1990.
- CLARK, D.J.; GROVE, A.; CARGILL, R.I.; LIPWORTH, B.J. - Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. **Thorax**. 51:262-266, 1996.
- CUMMING, R.G.; MITCHELL, P.; LEEDEE, S.R. - Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. **N Engl J Med**. 337:8-14, 1997.
- DEKHUIJZEN, P.N. & HONOUR, J.W. - Inhaled corticosteroids and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: do we understand their interaction? **Respir Med**. 94(7):627-631, 2000.
- DJUKANOVIC, R.; ROCHE, W.R.; WILSON, J.W. et al. Mucosal inflammation in asthma. **Am Rev Respir Dis**. 142:434-457, 1990.
- DJUKANOVIC, R.; WILSON, J.W.; BRITTEN, K.M.; WILSON, S.J.; WALLS, A.F.; ROCHE, W.R.; HOWARTH, P.H.; HOLGATE, S.T. - Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. **Am Rev Respir Dis**. 145(3):669-74, 1992.

- DLUHY, R.G. - Clinical relevance of inhaled corticosteroid and HPA axis suppression. **J Allergy Clin Immunol.** 101(4Pt):S447-S450, 1998.
- EFTHIMIOU, J. & BARNES, P.J. - Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. **Eur Respir J.** 11:1167-1177, 1998.
- FABBRI, L.; BURG, P.S.; CROONENBORGH, L. et al. - Comparison of fluticasone propionate with beclometasone dipropionate in moderate severe asthma treated for one year. **Thorax.** 48:817-823, 1993.
- FITZGERALD, P.; VAN ASPEREN, P.; MELLIS, C.; HONNER, M.; SMITH, L.; AMBER, G. - Fluticasone propionate 750 mcg/day versus beclometasone dipropionate 1500 mcg/day: comparison of efficacy and adrenal function in pediatric asthma. **Thorax.** 53:656-661, 1998.
- GEDDES, D.M. - Inhaled corticosteroids: benefits and risks. **Thorax.** 47:404-407, 1992.
- GEORGITIS, J.W. - Os consensos para manejo da asma para 1997 e as questões terapêuticas relacionadas ao tratamento da asma. Trad. Hedy Hofmann e Eduardo Suga. **Chest - Edição em Português.** 1/3:144-151, maio/ junho, 1999.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. - **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 9. ed. Trad. SILVA, P. México: Osglona, 1996.
- HANANIA, N.A.; CHAPMAN, K.R., KESTER, S. - Adverse effects of inhaled corticosteroids. **Am J Med.** 98:196-208, 1995.
- HOLT, P.R.; LOWNDES, D.W.; SMITHIES, E.; DIXON, G.T. - The effect of an inhaled steroid on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis – which tests should be used? **Clin Exp Allergy.** 20(2):145-9, 1990.
- I CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Fortaleza: Boeringer De Angeli, 1994, 42 p.
- II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA. Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunopatologia, Pediatria, Pneumologia e Tisiologia. **J Pneumol.** v. 24, n. 4, jul./ago., 1998.

- JOHNSON, M. - Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. **J Allergy Clin Immunol.** 97:169-176, 1996.
- KAMADA, A.K.; SZEFLER, S.J.; BOUSHEY, H.A.; CHINCHILLI, V.M.; DRAZEN, J.M.; FISH, J.E.; ISRAEL, E.; LAZARUS, S.C.; LEMANSKE, R.F. - Issues in the use of inhaled glucocorticoids. **Am J Respir Crit Care Med.** 153:1739-48, 1996.
- KEATINGS, V.M.; JATAKANON, A.; WORSDELL, Y.M.; BARNES, P.J. - Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. **Am J Respir Crit Care Med.** 155:542-548, 1997.
- KNUDSON, R.J.; SLATIN, R.C.; LEBOWITZ, M.D.; BURROWS, B. - The maximal expiratory flow-volume curve. **Am Rev Respir Dis.** 113:587-600, 1976.
- LAITINEN, L.A.; HEINO, M.; LAITINEN, A. et al. Damage of epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. **Am Rev Respir Dis.** 131:599-606, 1985.
- LI, J.T.C.; GOLDSTEIN, M.F.; GROSS, G.N.; NOONAN, M.J.; WEISBERG, S.; EDWARDS, L. - Effects of oral and inhaled corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **J Allergy Clin Immunol.** 104:713-714, 1999.
- LI, J.T.C.; GOLDSTEIN, M.F.; GROSS, G.N.; NOONAN, M.J.; WEISBERG, S.; EDWARDS, L.; REED, K.D.; ROGENES, P.R. - Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **J Allergy Clin Immunol.** 103(4):622-29, 1999.
- LIPWORTH, B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. **Arch Intern Med.** 159(9):941-55, 1999.
- LIPWORTH, B.J.; CLARK, P.J.; Mc FARLANE, L.C. - Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. **Thorax.** 52:686-9, 1997.
- MAZZAFERRI, E.L. - **Endocrinologia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.
- PEDERSEN, S. & O'BYRNE, P. - A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroid in asthma. **Allergy.** 52(supply 39):1-34, 1997.

- RAFF, H. - Suppression of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and other Systemic Effects of inhaled corticosteroids in Asthma. **The Endocrinologist**. 8:9-14, 1998.
- REED, C.E. - Aerosol Glucocorticoid treatment of asthma: adults. **Am Rev Respir Dis**. 140:s82-S88, 1990.
- RINGDAL, N.; LUNDBACK, B.; ALTON, M.; RAK, S.; EIVINDSON, A.; BRATTEN, G.; KJAERGAARD, P. - Comparable effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide on the HPA – axis in adult asthmatic patients. **Respir Med**. 94(5):482-89, 2000.
- SMITH, M.J. & HODSON, M.E. - Effects of long term inhaled high dose beclometasone dipropionate on adrenal function. **Thorax**. 38(9):676-681, 1993.
- WAJCHENBERG, B.L. - **Tratado de Endocrinologia Clínica**. São Paulo: Roca, 1992.
- WENZEL, S.E. - Asthma as an inflammatory disease. **Ann Allergy**. 72(3):261-71, 1994.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE