



Basal cortisol in asthmatics on two different doses of fluticasone propionate

Cortisol basal em asmáticos em uso de duas diferentes doses de propionato de fluticasona

Cláudia R. de Andrade¹, Paulo Augusto M. Camargos², Cássio da C. Ibiapina³,
Laura Maria de L. B. F. Lasmar⁴

Resumo

Objetivos: Avaliar os valores de cortisol basal em asmáticos persistentes em uso de propionato de fluticasona inalatório na dose de 200 ou 300 mcg/dia.

Métodos: O diagnóstico e a classificação da gravidade da asma basearam-se nas recomendações do *Global Initiative for Asthma*. Pacientes menores de 11 anos receberam fluticasona na dose de 200 mcg/dia, e aqueles com mais de 11 anos receberam 300 mcg/dia. Após 10 semanas de tratamento, a dosagem do cortisol foi realizada para avaliação da função adrenal.

Resultados: Foram avaliados 41 pacientes (65,9% do sexo masculino) entre 6 e 18 anos. Não houve diferença significativa entre as médias de cortisol basal nos pacientes que receberam 200 mcg/dia de propionato de fluticasona (n = 13) e naqueles que receberam 300 mcg/dia (n = 28).

Conclusões: Os achados mostram que doses baixas a moderadas de propionato de fluticasona não causam supressão adrenal.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4):373-376: Asma, cortisol, corticosteróides.

Abstract

Objectives: To evaluate basal plasma cortisol in persistent asthmatics on inhaled fluticasone propionate 200 mcg/day and 300 mcg/day.

Methods: Asthma diagnosis and classification was based on Global Initiative for Asthma recommendations. Patients aged 11 years old or less received fluticasone propionate 200 mcg/day and those older than 11 years received 300 mcg/day. After 10 weeks of treatment, plasma cortisol levels were monitored to evaluate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Results: Forty-one patients (65.9% males) aged 6 to 18 years old were evaluated. No statistical differences were found between plasma cortisol levels in patients who received 200 mcg/day (n = 13) and those who received 300 mcg/day (n = 28).

Conclusions: Our results show that low and moderate doses of fluticasone propionate do not cause adrenal suppression.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4):373-376: Asthma, cortisol, corticosteroids.

Introdução

A literatura registra que os corticóides inalatórios raramente causam supressão no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em pacientes com asma quando utilizados nas doses habitualmente preconizadas. Em relação ao propionato de fluticasona (PF), doses de até 400 mcg/dia são consideradas seguras para a população pediátrica¹⁻⁴. No entanto, é descrita a possibilidade de supressão da adrenal, mesmo em doses menores do corticóide⁵.

Um dos métodos utilizados para avaliação do eixo HHA é a medida do cortisol basal. Os níveis mais elevados do cortisol ocorrem por volta das 8 horas da manhã, devido a sua variação circadiana. O cortisol basal avaliado nesse horário pode ser útil na avaliação inicial da função adrenal e, caso alterado, outros testes podem ser usados.

São ainda escassos na literatura os estudos que tenham comparado o cortisol basal em crianças e adolescentes com asma persistente utilizando doses baixas a moderadas de PF.

1. Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Chefe, Unidade de Pneumologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: de Andrade CR, Camargos PA, Ibiapina CC, Lasmar LM. Basal cortisol in asthmatics on two different doses of fluticasone propionate. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):373-376.

Artigo submetido em 30.01.07, aceito em 09.04.08.

doi:10.2223/JPED.1798

O presente estudo objetivou avaliar os valores do cortisol basal em crianças e adolescentes asmáticos em uso de duas diferentes doses de PF.

Métodos

População e local de realização do estudo

O estudo foi realizado entre janeiro e março de 2006 no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Unidade Secundária de Saúde Campos Sales da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Foram avaliadas 41 crianças e adolescentes com asma persistente selecionados consecutivamente.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com idade entre 6 e 18 anos e 11 meses com diagnóstico de asma persistente moderada de acordo com os critérios preconizados pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA)⁶. Foram excluídos pacientes que, nas 4 semanas anteriores ao estudo, relataram uso de corticóide sistêmico, corticoterapia inalatória, tópica nasal, dermatológica e oftalmológica e, ainda, aqueles que, durante o estudo, fizeram uso de corticóide sistêmico ou tópico e com doenças subjacentes.

Acompanhamento e tratamento

Os pacientes receberam PF *spray* para inalação oral (Flixotide[®], GlaxoSmithKline, Brasil, 50 mcg/jato), na dose de 200 mcg/dia para aqueles com idade ≤ 11 anos e na dose de 300 mcg/dia para maiores de 11 anos, utilizando-se espaçador valvulado piriforme de 650 mL de volume (Flumax[®])^{2,6}. A cada 2 semanas e até completar 10 semanas, os pacientes eram avaliados clinicamente para detecção de anormalidades clínicas associadas ao uso do medicamento. Além disso, em todas as avaliações a adesão ao tratamento foi aferida usando a pesagem sistemática dos inaladores de dose medida em balança analítica (Mast, Brasil) com precisão de 0,23 a 1 g.

Coleta do cortisol basal

A coleta foi realizada após 10 semanas de tratamento. Os pacientes foram orientados a administrar o corticóide inalatório até cerca de 12 horas antes da coleta da amostra de sangue, realizada pontualmente às 8 horas da manhã do dia seguinte, no mesmo laboratório e utilizando o método de quimiluminescência direta (ADVIA Centaur System, Bayer Healthcare LLC; Tarrytown, NY, EUA), cujos valores de referência são de 5,0 a 25,0 mcg/dL. No dia anterior ao exame, os pacientes realizaram espirometria para medida do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁). Empregaram-se o espirômetro SBG-SDI Diagnostics (Easton, EUA) e as equações de Polgar e Knudson para os valores de referência.

Análise estatística

Para distribuição de freqüências, foram utilizados os testes do qui-quadrado, *t* de Student, teste exato de Fisher e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. O *software* utilizado foi o Epi-Info 6.04. O nível de significância foi $p < 0,05$.

Aspectos éticos

O protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resultados

Foram avaliados 41 pacientes (65,9% do sexo masculino), 13 deles (31,7%) com idade ≤ 11 anos. As médias do VEF₁ medido no dia anterior à coleta do cortisol foram semelhantes nos dois grupos, a saber, 83,09 e 79,83%, respectivamente ($p = 0,32$). Nas avaliações clínicas, ao longo das 10 semanas de tratamento, nenhum paciente apresentou sinais e sintomas compatíveis com efeitos adversos da corticoterapia inalatória, como rouquidão e candidíase oral.

Todos os pacientes acompanhados fizeram a coleta de sangue para a medida do cortisol basal. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas médias do cortisol basal entre os pacientes que receberam 300 e 200 mcg/dia, conforme apresentado na Tabela 1.

Em relação à pesagem dos inaladores de dose medida à admissão, nos controles subseqüentes e ao final do tratamento, não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p \geq 0,15$).

Discussão

O risco de efeitos adversos dos corticóides inalatórios depende da via de administração, dose, potência, biodisponibilidade, metabolismo hepático de primeira passagem e de sua meia-vida¹.

A avaliação dos efeitos adversos desses fármacos pode ser realizada verificando a presença de rouquidão, candidíase oral, atraso na velocidade de crescimento⁷ e pelos achados de supressão adrenal¹ através de análises bioquímicas. Essas são reconhecidas mais sensíveis do que a avaliação clínica^{5,8-12}.

Eid et al.⁵, ao avaliarem 62 crianças asmáticas sem sintomas sugestivos de disfunção adrenal em uso de PF nas doses entre 176 a 1.320 mcg/dia, verificaram que o cortisol basal estava alterado em 36% delas. Chama a atenção nesse estudo o fato de que 17% daquelas em uso de doses baixas de PF apresentavam valores reduzidos do cortisol basal, ao contrário do presente estudo. Deve-se considerar que ainda não há consenso na literatura sobre os valores de referência para o cortisol basal na pediatria, o que pode dificultar a comparação entre trabalhos. Por sua vez, Sim et al.¹¹ avaliaram 50 crianças e adolescentes asmáticos em uso de doses elevadas de PF (≥ 1.000 mcg/dia). Esses autores encontraram que, em 72% dos pacientes, o cortisol basal encontrava-se alterado, apesar de estarem assintomáticos. No entanto, não está estabelecida a relevância clínica desses achados, considerando que a ocorrência de eventos graves por insuficiência adrenal não tem sido relatada em crianças usando os corticóides inalatórios nas doses habitualmente preconizadas¹.

Tabela 1 - Características descritivas dos pacientes e média do cortisol basal entre o grupo que recebeu 200 mcg/dia de propionato de fluticasona (idade ≤ 11 anos) e o grupo que recebeu 300 mcg/dia

Variáveis	Dose		p
	200 mcg/dia	300 mcg/dia	
Sexo			
Masculino	10	17	0,32
Feminino	3	11	
VEF ₁ (%)			
Média (DP)	83,09 (2,36)	79,83 (7,64)	0,32
Cortisol basal (mcg/dL)			
Média (DP)	11,08 (4,04)	11,09 (4,06)	0,99
Variação	5,31 (19,55)	6,02 (21,57)	

DP = desvio padrão; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

As medidas mais utilizadas para a avaliação da função adrenal são o cortisol basal, urinário e os testes de estímulo, como o teste da metapirona, de estimulação padrão com corticotropina e o teste de tolerância à insulina (TTI). Dentre esses, o TTI é considerado padrão-ouro, por permitir avaliação dinâmica do eixo HHA⁹. No entanto, sua aferição é mais complexa, apresenta maior risco de complicações, exigindo monitoração, e é contra-indicada em cardiopatas e idosos. Além disso, os estudos em crianças são mais escassos do que aqueles envolvendo a população adulta.

As vantagens do cortisol basal sobre os outros exames para avaliação da função adrenal são custo mais acessível, maior praticidade e segurança e, por isso, tem sido adotado em vários estudos clínicos^{5,11,13,14}. No entanto, apresenta menor sensibilidade para a detecção de alterações no eixo HHA.

No presente estudo, os níveis de cortisol basal foram normais em todos os pacientes avaliados, independente da dose utilizada. Ressalta-se que a ausência de diferença nas pesagens dos frascos do medicamento indica que a aderência entre os dois grupos foi semelhante. Além disso, os valores do VEF₁ também foram semelhantes nos dois grupos, indicando que o grau de controle funcional era similar. Tal achado é interessante, uma vez que pacientes com obstrução acentuada das vias aéreas apresentam menor absorção do corticóide inalado e, conseqüentemente, menor possibilidade de supressão adrenal.

Não realizamos a aferição do cortisol basal nos pacientes antes de iniciarmos a corticoterapia inalatória, porque na prática ambulatorial não há necessidade de realizá-la rotineiramente. Nosso estudo expressa mais o contexto clínico, o que também justifica o fato de não termos um grupo controle. Ressalta-se que, nos trabalhos realizados por Eid et al.⁵ e Sim et al.¹¹, não havia grupo controle, e a aferição prévia do cortisol também não foi realizada.

Em relação ao período do estudo, o cortisol basal dos pacientes após as 10 semanas de PF é um reflexo do eixo HHA sob a influência do medicamento e, portanto, provavelmente não guarda relação com o cortisol anterior. É relatado que os níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) aumentam rapidamente (2-3 minutos) a síntese e a liberação do cortisol basal. Ademais, quando o ACTH cai, o cortisol também decresce rapidamente¹². Há relato de supressão adrenal com 5 semanas de uso de fluticasona¹⁵.

Em relação à seleção e amostragem, foram admitidos no estudo de forma consecutiva 41 pacientes encaminhados para um ambulatório de pneumologia pediátrica com diagnóstico de asma persistente moderada. Há a possibilidade de que a ausência de diferença nas médias do cortisol basal entre os pacientes que usaram doses de 200 e 300 mcg/dia tenha sido em função da limitação da amostra. No entanto, se a diferença entre as médias fosse exatamente a que encontramos, ou seja, 0,01, precisaríamos de 350 mil pacientes em cada grupo. Se fosse de 1,0, seriam 355 em cada grupo, o que inviabilizaria a realização do estudo.

A presença de concentrações de cortisol compatíveis com os valores de referência está provavelmente associada às doses utilizadas, que são aquelas habitualmente preconizadas para o tratamento de asma persistente leve/moderada. Estudos que avaliem o eixo HHA após um tempo maior de uso da PF em doses baixas e moderadas devem ser estimulados para melhor conhecimento dos efeitos sobre o eixo HHA.

Referências

1. Lipworth BJ. [Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis](#). Arch Intern Med. 1999;159:941-55.
2. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. [Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate](#). Arch Dis Child. 2004;89:902-7.

3. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh F, Mark S, Zhang P. [Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate and budesonide.](#) *J Pediatr.* 1999;134:422-7.
4. Lipworth BJ, Clark DJ, MacFarlane LC. [Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children.](#) *Thorax.* 1997;52:686-9.
5. Eid N, Morton R, Olds B, Clark P, Sheikh S, Looney S. [Decreased morning serum cortisol levels in children with asthma treated with inhaled fluticasone propionate.](#) *Pediatrics.* 2002; 109:217-21.
6. National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2002. NIH Publication 02-3659.
7. Arend EE, Fischer GB, Debiase M, Schmid H. [Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at out patient clinic.](#) *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:197-203.
8. O'Byrne PM, Pedersen S. [Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:879-86.
9. Dickstein G. [The assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pituitary disease: are there short cuts?](#) *J Endocrinol Invest.* 2003;26:25-30.
10. Dunlop KA, Carson DJ, Steen HJ, McGovern V, McNaboe J, Shields MD. [Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression.](#) *Arch Dis Child.* 2004;89:713-6.
11. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. [Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma.](#) *Eur Respir J.* 2003;21:633-6.
12. Zöllner E. [Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: part 1. Which test should be used?](#) *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:401-9.
13. Lipworth BJ, Jackson CM. [Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium.](#) *Drug Saf.* 2000; 23:11-33.
14. De Benedictis FM, Del Giudice MM, Vetrella M, Tressanti F, Tronci A, Testi R, et al. [Nebulized fluticasone propionate vs. budesonide as adjunctive treatment in children with asthma exacerbation.](#) *J Asthma.* 2005;42:331-6.
15. Mahachoklertwattana P, Sudkronrayudh K, Direkwattanachai C, Choubtum L, Okascharoen C. [Decreased cortisol response to insulin induced hypoglycaemia in asthmatics treated with inhaled fluticasone propionate.](#) *Arch Dis Child.* 2004;89:1055-8.

Correspondência:

Paulo Augusto Moreira Camargos
Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Professor Alfredo Balena, 190/4061
CEP 30130-100 - Belo Horizonte, MG
Tel.: (31) 3409.9772
Fax: (31) 3409.9664
E-mail: pauloamcamargos@gmail.com,
pcamargos@medicina.ufmg.br