4 ASMA : A ASSOCIAÇÃO ENTRE DROGAS TRADICIONAIS, NOVAS PERSPECTIVAS .

Maria Alenita de Oliveira
Doutora em Medicina pela Pneumologia pela UNIFESP. Pós doutoramento junto a UNIFESP/EPM pela FAPESP.
Rosemary Farias Alves
Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina
Ana Luisa Godoy Fernandes
Profa Adjunto de Pneumologia da UNIFESP-EPM

Introdução

A confirmação do componente inflamatório da asma nas últimas décadas, bem como o parcial, crescente e progressivo entendimento da complexa linguagem celular que comanda as manifestações clínicas do asmático, forçou os profissionais da saúde a reformularem o conceito de tratamento da doença. Hoje o tratamento ideal contempla além de medicamentos, técnicas de utilização da via inalatória, planos de ação nas situações estáveis e de exacerbação e programas de orientação para obtenção de uma melhora efetiva do paciente.

Para orientarmos corretamente o tratamento da asma é necessário seguirmos critérios para o diagnóstico correto, bem como estudar as particularidades do paciente com doença crônica tais como: idade, sexo, atividade física, exposição ocupacional, condições de moradia, antecedentes familiares, comorbidades, uso de outras drogas ou medicamentos, poder aquisitivo, grau de instrução e entendimento, personalidade etc...

O sucesso do tratamento vai depender do perfeito equilíbrio entre a correta orientação e o poder de envolvimento capaz de modificar algumas condutas bastante tradicionais tanto ao médico como ao paciente.

O tratamento efetivo da asma leva ao melhor controle da doença e a participação ativa do paciente no manuseio da asma, com o aprimoramento da técnica de utilização de medicamentos por aerosol, maior adesão ao tratamento, diminuição de internações, redução das visitas à emergência, menor perda de dias de escola e serviço, redução dos custos econômicos com a doença e melhora da qualidade de vida (1).

O objetivo deste capítulo, será o de revisar o uso de medicamentos no tratamento de manutenção da asma, tendo sempre em mente, que os conceitos que iremos emitir estão baseados na prática clínica e em estudos experimentais de associação de drogas ou testes clínicos com novas drogas em experimentação.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da asma é baseado no uso de medicações de controle e de alívio, tradicionalmente também conhecidas como anti-inflamatórios e broncodilatadores. (2)

Esses dois principais grupos medicamentosos usados para o tratamento da asma derivam de substâncias naturais produzidas nas glândulas supra-renais. Os corticóides são derivados do cortisol (glicocorticóide), e os broncodilatadores derivam das catecolaminas (adrenalina), respectivamente hormônios da córtex e medular da supra-renal (3).

O tratamento farmacológico deve levar a mínimos sintomas, e ao desaparecimento das exacerbações.

A utilização sistemática do diário de sintomas e a monitorização do pico do fluxo expiratório permitiu aos médicos identificar pequenas diferenças entre os asmáticos e facilitando a definição de asma controlada, exacerbação leve e exacerbação grave de sinto-

mas, bem como oferecendo a oportunidade de um ajuste mais fino da quantidade de medicação necessária para obtenção de um controle ideal (4).

Utilizamos também a quantidade de medicação necessária para o controle da doença como um índice de gravidade. Pacientes dependentes de corticóide oral, ou altas doses de corticóide inalatório associado a cursos freqüentes de corticóides oral (mais de que 6 cursos por ano), ou que apresentem exacerbações agudas graves associadas a risco de vida são pacientes graves. Asmáticos moderados podem obter um bom controle com corticóides inalatórios, apresentando menos freqüentemente necessidade de cursos de corticóide oral (até 2 cursos de corticóides orais em 6 meses) e doentes leves em geral tem bom controle com doses baixas de anti-inflamatórios.

Os pacientes que mantém sintomas com corticosteróide inalatório em doses moderadas, prefere-se a associação de uma 2° droga de manutenção, do que aumentarmos a dose do medicamento (5). Além de existir uma tolerância a doses crescentes dos CI (acima de 1000 mcg de BDP ou equivalente) (6), isto evita ou minimiza os efeitos colaterais locais e sistêmicos associados ao uso destes medicamentos (tabela 1).

Essa discussão é importante pois trabalhos mais recentes (7) de curva dose efetividade dos corticóides inalatórios tem demonstrado que existe uma limitação do efeito anti-inflamatório e um progressivo aumento dos efeitos colaterais a medida que aumentamos a dose dos corticóides inalatórios (fig. 1). Isto evita ou minimiza os efeitos colaterais locais e sistêmicos associados ao uso dos corticosteróides inalatórios (tabela 1)

Os estudos duplo-cegos que analisaram a associação de beta2 de longa duração aos corticóide inalatório tem demonstrado um melhor controle clínico no grupo de pacientes que utilizam a associação (5).

Além dos beta-2 agonistas de longa duração existem outras medicações disponíveis como opção para a associação com corticosteróide inalatório são elas: os antileucotrienos, metilxantinas, e anticorpos humanizados anti IgE (8).

Corticóides

Os corticóides interrompem o desenvolvimento da inflamação brônquica e tem ação profiláctica. A ação anti-inflamatória é devida a inibição da produção de moléculas de adesão em células endoteliais ativadas pela inflamação impedindo a migração de eosinófilos dos vasos para os tecidos. Os corticóides também tem intensa ação sobre a produção de substâncias que provocam inflamação. Eles inibem a produção de interleucinas principalmente IL-2, 4 e 5, aumenta a produção de lipocortina inibindo a fosfolipase A2, enzima essencial para o metabolismo do ácido araquidônico e seus produtos inflamatórios, bem como interfere com a expressão dos beta adrenoreceptores, modificando assim o grau de resposta aos broncodilatadores (6).

Fig 1 : Curva dose-resposta de eficácia e efeitos colaterais dos corticóides inalatórios

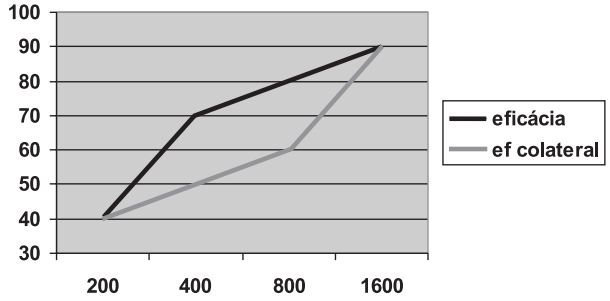


Tabela 1 :Efeitos colaterais mais freqüentes dos corticosteróides inalatórios

Efeitos colaterais	
Locais	**Sistêmicos**
Candidiase oral	Equimoses
Disfonia	**Supressão da adrenal**
Odinofagia	Supressão do crescimento
Tosse	**Catarata**
	Distúrbios metabólicos

Os corticosteróides inalatórios possuem afinidades diferentes com os receptores de glicocorticóides, bem como diferentes perfis farmacocinético e farmacodinâmico, sendo difícil compará-los com base estequiométrica(mg por mg) (6). Desta forma, vários estudos foram realizados com o objetivo

Tabela 2. Dados farmacológicos comparativos dos corticósteroides inalatórios.

Glicocorticóides	Afinidade de ligação *	Potência	Disponibilidade oral (%)
Flunisolide	1,9	330	21
Acetato de triamcinolona	2,0	330	23
DPB	0,5	600	NT
Budesonide	9,4	980	6-13
Propianato de fluticasona	22	1200	<2

Abreviações :* relativo a dexametasona=1; NT+ não determinado; DPB= dipropianato de beclometasona . Baseado nas referências Am Rev Res Dis 148:1S-26S,1993 (3) e Am J. Respir Crit care 157:1S-53S,1998(6).

de estabelecer a equivalência terapêutica entre os diversos corticosteróides . As potências sistêmicas e tópicas e a afinidade com o receptor do dipropionato de beclometasona (DPB), budesonide, flunisolide, flluticasona e acetato de triancinolona estão listadas na tabela 2.

A efetividade da ação dos corticóides inalatórios depende da técnica correta empregada pelo paciente ao administrar o medicamento por via inalatória, sendo também a deposição modificada dependendo do tipo de aparelho, propelente ou inalador de pó seco(3).

Este conhecimento é importante já que se preconiza a associação de outra droga quando o doente se mantém sintomático com doses médias dos corticosteróide inalatórios (9).

A equivalência terapêutica estimada para corticosteróides inalatórios disponíveis estão listados na tabela 3.

O propianato de fluticasona é um corticosteroíde recente com alta afinidade ao receptor sendo mais potente do que outros agentes disponíveis (tabela 2). Em doentes com asma grave que estão recebendo corticosteróide oral ,a adição da fluticasona 1500 a 2000 mcg/dia permite a suspensão da medicação em 69 a 88 % dos doentes, respectivamente (10). A sua equivalência terapêutica ,em relação a beclometasona (DPB) é de 1:2 com efeito similar no controle da doença porém com segurança superior em relação ao

Tabela 3.Dados comparativos da equivalência terapêutica das doses dos corticosteróide inalatórios.

Drogas	Dose baixa	Dose media	Dose alta
DPB			
MDI 250			
DP1-200-400	168-504	504-840	>840
Budesonide turbuhaler			
100-200 mcg/dose	200-400	400-600	>600
Flunisolide			
250 mcg/puff	500-1000	1000-2000	>2000
Acetato de triancinolona			
100 mcg/puff	400-1000	1000-2000	>2000
Fluticasona			
MDI 50-250 mcg/puff			
DPI,100-250-500	88-264	264-660	>660

Baseado na tabela de equivalência do GINA(ref 9)

metabolismo e densidade óssea (11).

A budesonide apresenta efeito poupador de corticóide em torno de 79 a 82,9%, respectivamente com 400 e 800 mcg (12). Estudos sugerem que o budesonide em pó é duas vezes mais potente do que o aerosol (MDI) e a equivalência terapêutica é igual ao DPB na forma aerosol (MDI) (3).

O acetato de triancinolona (ATA) é o menos potente dos corticosteróides inalatórios .Em um estudo comparando doses médias da fluticasona (440 mcg/dia) com ATA (1200 mcg/dia) ambos por MDI ,o grupo com fluticasona demonstrou melhora significante das medidas de desfecho quando comparado ao grupo que utilizou o ATA. Isto reforça o conceito que corticosteróides inalatórios não são equivalentes quanto ao uso de jato, puff, ou micrograma e que o conhecimento destas diferenças de potência tem implicação na prática clínica diária. (13)

Outro aspecto a ser considerado com o uso dos corticóides na prática clínica é quando associar a segunda medicação para controle da asma persistente. O doente deve ser orientado para o tempo esperado para que a medicação comece a surtir efeito, já que isto pode interferir na adesão ao esquema terapêutico. Em relação a fluticasona o período esperado para se obter 90% do controle da doença é de duas semanas para escore de sintomas e medicação de alívio e de aproximadamente três semanas para parâmetros funcionais (14). Este período pode ser superior para outros corticosteróides inalatórios .

Associação de broncodilatadores e corticosteróides

O advento dos beta2-agonistas de longa duração permitiu o controle dos sintomas na maioria dos doentes pela sua ação prolongada, porém seu uso isolado não foi eficaz no controle da doença . O salmeterol , um beta-agonista parcial de ação prolongada , quando comparado a BCP 200 duas vezes ao dia foi incapaz de reduzir o número de exacerbações e a quantidade de medicação de alívio (15). Além disso , o seu uso isolado está associado com perda do efeito protetor seja com a broncoconstricção induzida pelo exercício (16) como pela metacolina(17) indicando que tolerância pode ser desenvolver com seu uso.

Desta forma não está indicado o uso dos beta-agonistas de ação prolongada como monoterapia no tratamento da asma.

A partir da década de 90, estudos demonstraram um melhor controle da asma com a associação de broncodilatadores de ação prolongada com corticosteróides em dose baixa quando comparado com o aumento da dose dos corticosteróides em doentes que permaneciam sintomáticos a despeito do uso da medicação anti-inflamatória. (18,19)

Com o objetivo de determinar o impacto de 4 tipos de tratamento (budesonide 200 mcg/dia com formoterol-12 mcg ou placebo e o budesonide 800 mcg com formoterol ou placebo) no número de exacerbações leves e graves na asma ,foi conduzido um estudo com a duração de um ano ,com 852 doentes (FACET). Neste estudo , tanto o aumento da dose dos corticosteróides como a associação do formoterol levou a melhora dos sintomas da asma e da função pulmonar com redução do número de exacerbações.(5)

Este estudo foi reproduzido por outros autores e atualmente a associação do corticosteróide com o broncodilatador de ação prolongada é indicada em doentes com asma não controlada , apesar do uso de uma dose média de corticosteróide inalatório (DPB 500 MCG ou seu equivalente).

Recentemente estão disponíveis no mercado as apresentações com combinações fixas de corticosteróides e broncodilatadores (Salmeterol + Fluticasone e Formoterol + Budesonide) . As vantagens desta apresentação seria a melhora da adesão ao tratamento, já que a simplificação do tratamento leva a facilidade de uso e menor custo do tratamento . Como desvantagem teríamos o uso de uma dose de corticosteróide superior à necessária com os riscos inerentes ou o uso de broncodilatador a doentes sem indicação. Estudos comparando o uso de drogas isoladas ou em combinações fixas estão sendo conduzidos para avaliar a relação custo-eficácia das duas abordagens terapêuticas.

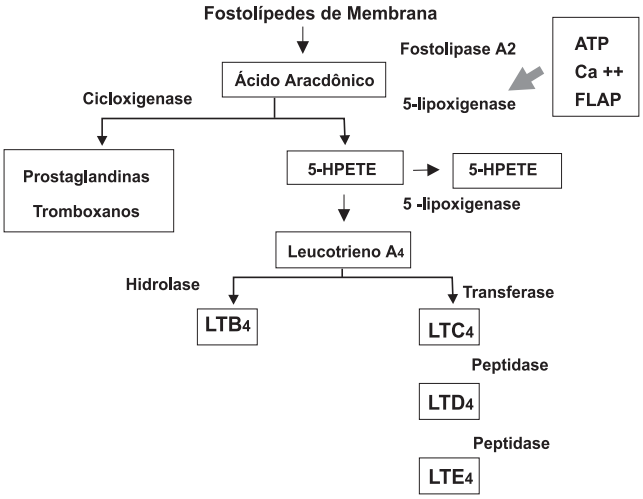
ANTILEUCOTRIENOS

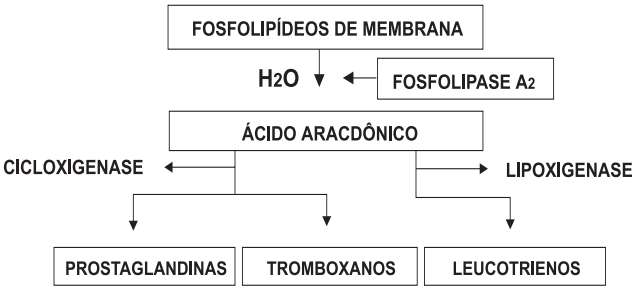
Desde a década de 40 alguns cientistas já sabiam da existência de um mediador químico, diferente da histamina, que causava contração na musculatura pulmonar. Em 1979 com a identificação dos leucotrienos proporcionou o prêmio nobel a Samuelsson (20).

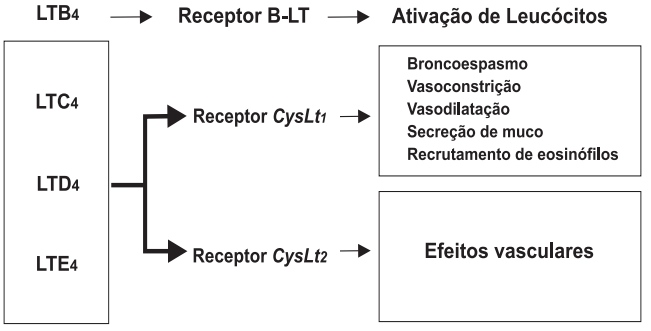
Os leucotrienos compreendem um grupo de po-

tentes mediadores da resposta inflamatória, sintetizada a partir dos ácidos graxos polinssaturados com cadeias de 20 carbonos. Nesse grupo, estão os leucotrienos cisteínicos, o N-acetil-LTE4 e o LTB4.

Veja esquema abaixo:







A inflamação das vias aéreas é considerada a causa da asma , sendo um importante determinante de gravidade da doença, das exacerbações e do remodelamento. (21).

O processo de inflamação das vias aéreas na asma é caracterizada por infiltrado de várias células inflamatórias, principalmente eosinófilos e linfócitos na mucosa brônquica, produção de citoquinas, ativação celular com liberação de vários mediadores inflamatórios dentre eles os leucotrienos cisteínicos, que parecem terem papel fundamental na inflamação, levando ao aumento da permeabilidade vascular, com extravasamento da micovasculatura e hipersecreção brônquica.(22,23).

Os leucotrienos cisteínicos (cis-LTs-b4 c4e d4) são potentes mediadores inflamatórios e existem evidências que demonstram seu envolvimento em diversos mecanismos da fisiopatogenia da inflamação, principalmente no recrutamento dos eosinófilos(24).

Desde a década de 90, estudos clínicos controlados e randomizados evidenciam que a utilização dos antileucotrienos em asma leve moderada ou grave tem benefícios como a redução significativa dos sintomas, do uso de beta agonista de curta duração e na limitação ao fluxo aéreo (25,26,27). Em relação a efeitos adversos um estudo evidenciou que o montelukast adicionado a beclometasona se mostrou extremamente seguro.(26)

Os leucotrienos têm um papel importante na fisiopatogenia da asma, eles são mediadores químicos envolvidos em processos alérgicos e inflamatórios, os leucotrienos mais envolvidos na cascata inflamatória da asma são os cisteínicos, derivados do leucotrieno A4 sob a ação da LTA4-hidrolase (LTC4,LTD4 e LTE4), tanto os eosinófilos quanto os neutrófilos estão envolvidos na síntese desses mediadores contudo só os neutrófilos estão envolvidos nos leucotrienos acima.

Vários estudos têm sidos desenvolvidos para avaliar a eficácia e segurança desses medicamentos (antileucotrienos) no mundo, e vários medicamentos já estão disponíveis no mercado mundial e nacional.

ZAFIRLUKAST

É um antagonista do leucotrieno D_4, não tem efeito nos receptores adrenérgicos, histamínicos, muscarínicos ou nos canais de cálcio. O pico plasmático é atingido em mais ou menos três horas após sua administração oral, a meia vida é de aproximadamente 10 horas, atingindo uma concentração sérica estável em 3 dias , a dose recomendada para o adulto é de 20 mg duas vezes ao dia.

Com respeito a asma induzida por alergeno, uma

dose de 40 mg de zafirlukast atenua tanto a broncoconstricção tardia como precoce em pacientes com asma leve.(28)

O uso de zafirlukast em pacientes asmáticos evidenciou redução do risco de exacerbações em pacientes com asma leve e moderada e a necessidade de uso de medicação adicional(29).Não há evidências de aumento na incidência de efeitos colaterais com doses até de 80mg ao dia, contudo mais estudos são necessários para ratificar tal informação.(30)

MONTELUKAST

É um antileucotrieno solúvel em água, estável ao calor, mas muito sensível à luz e umidade.

É um antagonista dos receptores de leucotrienos D_4 /E_4 ,parece ser uma droga segura quanto à mutagenicidade e teratogenicidade, alguns estudos mostraram que a alimentação aumenta a área sob a curva e, portanto, a concentração plasmática em 24 horas, o montelukast pode retardar a meia vida das teofilinas mas parece não ter ação sob os níveis de prednisona ou prednisolona.

O montelukast é muito bem tolerado na prática diária, sendo sua dose recomendada de 10mg ao dia. Um estudo multicêntrico ,com grupos paralelos randomizado, com duração de 16 semanas , com 642 asmáticos moderados, que usavam corticosteróide inalatório, evidenciou um maior controle da asma ,com nível de efeitos adversos não significantes ,tendo a mesma incidência quando comparado ao placebo.(31)

Um outro estudo demonstrou proteção na queda do VEF_1 em até 60% após o exercício, sendo mais eficaz do que o salmeterol (32) levando-se a acreditar que há uma liberação importante de leucotrienos durante o exercício assim como naqueles asmáticos que apresentam intolerância à aspirina.(33)

Houveram relatos na literatura de pacientes que usaram montelukast e desenvolveram síndrome de "Churg Strauss", um estudo realizado fez uma revisão sistemática dos casos reportados e não conseguiram comprovar a relação do uso do antagonista do leucotrieno, no caso estudado ,o montelukast, com o desenvolvimento dessa síndrome, há uma especulação de que talvez esses pacientes eram portadores de asma grave e faziam uso de altas doses de corticosteróides e com a diminuição desses a síndrome se desenvolveu (34).

Outros estudos demonstraram que associação do antagonista de leucotrieno (montelukast), pode reduzir a dose do corticosteróide inalatório em asmáticos crônicos(26)

PIZZICHINI e colaboradores demonstraram redução significativa dos eosinófilos no escarro após o uso do montelukast em pacientes asmáticos adultos tratados durante quatro semanas, não havendo alterações em outras células , levando-se a crer que os antagonistas de leucotrienos têm ação anti-inflamatória, reduzindo a inflamação eosinofílica das vias aéreas.(35).

LEUCOTRIENOS NO MANEJO DA ASMA CRÔNICA:

Os leucotrienos sem dúvida são importantes mediadores na asma, levando à broncoconstricção, edema e aumento de secreção nas vias aéreas.

Vários estudos têm sido realizados , evidenciando sem dúvida o efeito dos antagonistas de leucotrienos em asma induzida por exercício, alergenos específicos, e asmáticos com intolerância à aspirina, mostrando efeitos positivos em favor dessas drogas.

Os antagonistas de leucotrienos têm pouco efeito broncodilatador, alguns estudos demonstram efeito aditivo entre esses agentes.

A inflamação das vias aéreas é fator primordial na fisiopatogenia da asma e na hiperresponsividade das vias aéreas, mesmo a doença de grau leve.

Portanto para se situar na indicação desses agentes na prática diária é necessário avaliar custo, aceitação eficácia e adesão. Estes agentes parecem bastantes seguros, com relação à incidência de efeitos adversos, quando comparados ao placebo, mas a eficácia clínica parece semelhante a obtida com as teofilinas, cromoglicato de sódio e corticosteróides inalatórios em doses de 400 microgramas de beclometasona ou equivalente, contudo no tratamento da asma persistente leve e moderada esses agentes devem ser considerados, mas os corticosteróides inalatórios continuam sendo agente de primeira escolha, levando-se também em conta seu alto custo.

Os antagonistas de leucotrienos têm mostrado boa eficácia na asma grave, incluindo àqueles que utilizam altas doses de corticosteróides inalatórios e

broncodilatador de ação prolongada, permitindo a redução do primeiro, diminuindo o número de exacerbações, desfecho importante para se avaliar controle da doença, melhorando também significativamente qualidade de vida nesses pacientes.

A longo prazo será necessário estabelecer benefícios desses agentes, sobretudo na progressão da doença e no remodelamento das vias aéreas, condição importante na manutenção dos sintomas da doença.

XANTINAS:

As xantinas têm sido usadas no tratamento da asma há mais de 100 anos, e amplamente utilizada nos últimos 50 anos, tendo sido considerada uma das medicações mais prescritas pelos médicos.

Em 1859, Henry Hyde Salter, descreveu pela primeira vez o papel das xantinas no tratamento da asma, e suas propriedades broncodilatadoras. Em 1927 tem-se notícia de que pela primeira vez foi utilizada as xantinas como tratamento da asma. Só em 1980 com o surgimento das xantinas de ação prolongada , aumentou seu uso terapêutico (36)

O mecanismo de ação das xantinas, parece estar relacionado à inibição da fosfodiesterase, antagonista de receptor de adenosina, aumentando a epinefrina circulante, dessa forma inibindo o afluxo de cálcio para dentro da célula. (36), portanto as xantinas podem ser usadas como controle de asma crônica, sobretudo as xantinas de ação lenta, por permanecer com níveis séricos mais estáveis e na crise aguda da broncoconstricção, relaxando a musculatura lisa do brônquio.

Um dos problemas relacionados ao uso das xantinas é a monitorização dos seus níveis séricos, sendo a dose terapêutica muito próxima da dose tóxica. Os níveis considerados terapêuticos são em torno de 10-20mg/l, embora alguns estudos demonstrem proteção inflamatória e broncodilatação com níveis acima de 5-15mg/l, nesta faixa há uma boa segurança da droga com boa eficácia terapêutica.

Com o surgimento de novas drogas no tratamento da asma, particularmente os corticosteróides, as xantinas perdem lugar, sendo utilizada como tratamento adicional nas formas de doença mais grave, que a despeito de altas doses de corticosteróides e broncodilatadores de ação prolongada, não se conseguiu o controle adequado dos sintomas(37).

Alguns esquemas propostos no mundo inteiro demonstram que as xantinas têm sido usadas como tratamento adicional na asma persistente crônica, sobretudo naquelas sem controle adequado dos sintomas com agentes sabidamente anti-inflamatório como por exemplo os corticosteróides, que continuam como drogas de primeira linha no tratamento da asma.(38)

Na asma com sintomas noturnos pode ser uma opção, se o beta-2 de ação prolongada, por algum motivo estiver contra-indicado.(39)

Na asma aguda, as xantinas também continuam como tratamento adicional, nas crises refratárias, que não se consegue controle dos sintomas com broncodilatadores e corticosteróides.

Referência bibliográfica

1.Oliveira MA, Faresin SM,Bruno VF, Bittencourt AR, Fernandes ALG. Evaluation of an educational program for socially deprived asthma patients. Eur Resp J 1999;14:908-914.

2.Fernandes, A.L.G.; Cabral. A.L.B.; Faresin, S.M. - I Consenso Brasileiro de Educação em Asma. Jornal de Pneumologia 22(supl 1):1-24, 1996.

3.Barnes P.J .Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteróides in asthma: Am Rev Res Dis 148:1S-26S,1993.

4.Ignacio TP,Amorim MM,Faresin SM, Jardim J, Fernandes ALG. Sistematic Evaluation of diary cards for prognosis of asthma exacerbation. Am J. Respir. Crit. Care Med. 159(3):A654,1999.

5.Pauwels RA; Löfdahl CG; Postma DS; Tattersfield AE; OByrne P; Barnes PJ; Ullman A Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med, 1997 Nov, 337:20, 1405-11.

6.Barnes P.J., Pedersen S. Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteróides in asthma: Am J. Respir Crit care 157:1S-53S,1998.

7.Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, Townley RG.Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma.J Allergy Clin Immunol 1998 Apr;101(4 Pt 1):457-63

8.Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, Van As A, Gupta N Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma J Allergy Clin Immunol 2001 Aug;108(2 Pt 1):184-90

9.Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma

Expert Panel Report.National Institutes of Health .National Heart ,Lung ,and Blood InstituteNHI97.4071,1997.
10.Noonan M. Chervinsky P. ,Busse W et al. Fluticasona propianate reduces oral prednosone use while it improve asthma control and quality of life. Am J. Respir. Crit Care. Med. 152:1467-1473,1995.
11.Pauwels RA; Yernault JC; Demedts MG; Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. Am J Respir Crit Care Med, 1998 ,157:3 Pt 1, 827-32.
12.Nelson H.S, Bernstein L ,Fink J.,Edwards T.B, Spector S.L., Storms W.W,Tashkin D.P. Oral Glucocorticosteroid-Sparing Effect of Budesonide Adminstered by Turbuhaler. Chest 1998;113:1264-71.
13.Baraniuk J; Murray JJ; Nathan RA; Berger WE; Johnson M; Edwards LD; Srebro S; Rickard KA. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone in asthma. Chest, 1999 Sep, 116:3, 625-32
14.Szefler S.J.,Boushey HA.,Pearlman D.S.,Togias A.Liddle R., Furlong A.Shah, T, Knobil K.Time to oncet of effect of fluticasone proprianate in patients with asthma.J. Allergy Clin Immunol 1999;103:780-8.
15.Verbenne AAPH., Frost C, Bogaard J.M, Kerrebijn KF.One year treatment with salmeterol ,compared to inhaled corticosteroid in children with mild to moderate asthma .Am J. Respir Crit Care Med. 1996 ; 153(4) A408.
16.Ramage L.,Lipworth B.J., Ingram C.G., Cree I.A.,D hillon DP.Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol Respir Med. 1994;88:363-368.
17.Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ. Long-terms effects of a long-acting beta 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma N Engl J Med 1992;327:1198-1203.
18.Greening A, Wind p, Northfied M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids. Lancet 1994;334;219-224.
19.A Woolcock, B Lundback, N Ringdal, and LA Jacques Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. 153:1481-1488.
20.I Jornada de Atualização em Leucotrienos. 22 de novembro de 1997.Corodenador.Charles Naspitz,Rio de Janeiro.
21.O'Byrne PM. Airway inflamation and the pathogenesis of asthma. Can Respir J 1994;1:189-95
22.Bousquet J,Chanez P, Lacoste JY, Barreon G, et al eosinophilic inflamation in asthma. N Engl Med 1990; 323:1033-39
23. Djukanovic R; et al mucosal inflamation in asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 142:434-57
24.Henderson Jr., W.R,The role od leukotrienes in inflamation. Ann Intern Med.1994;121:684-97 .
25.Barnes N.C,Pulet J-C on behalf of an International Study Group. Pranlukast, a novel leuuKotrien receptor antagonist : results of the first European,placebo controlled,multicentre study in asthma. Thorax, 1997;52:523-27.
26.Laviolette M. Malmstrom K., LU S. l Chervinsky P, Pujet J-C., Peszek I.,Zhang J.,Reiss T. for the Montelukast / Beclomethasone Additivity Group. Am J. Respir. Cri Care Med .1999;160:1862-1868
27.Virchow et al ZafircuAm J resp Cri care 2000
28.Taylor IK ,Oshaughnessy KM,Fuller RW, et al: Effect of cysteinyl-lekotriene receptor antagonsit ICI 204.219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subects. Lancet 1991,337:690-94
29.Barnes N.C., Miller C.J. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations on patients with mild to moderate asthma: an integrated analisys of Zafirlukast trials.Thorax 2000; 55:478-483
30.I Jornada de atualização em Leucotrienos, 22 de novembro de 1997 Rio de Janeiro coordenador: Dr. Charles Naspitz.
31.Reiss TF ,Sorkness A.C., Stricker, W., Botto A,Busse W.W.,Kandu S. , Zhang J. et al,. Effect of montelukast, a new potent cysteinyl leukotriene eceptor antagonist in patients with chronic asthma. J Allergy Clinn Immunol 1996;98:528-34.
32.Villaran .C., Neill SJ.O, Helbling A et al and Motelukast / Salmeterol Exercise Study Group .J. Allergy Immunol ,1999;104:547-53.
33.Dahlén SE., Malmstrom K., Kuna et al . Improvement of asthma in aspirin-intolerant patients by montelukast (MK-0476),a potent and specific CYSLT1 receptor antagonist:correlations with patient baseline characteristics. Eur Respir J. 1997;10(supl 25):419.
34.Wechsler ME., Finn D., Gunawardena D., Westlake R. et al. Cheurg-Strauss Syndrome in patients receiving Montelukast as treatment for asthma Chest ,2000;117708-13.
35.Pzzichini E,Pizzichini MMM,Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflamation in asthma: eosinophils and ECP in induced sputum compared with peripheral blood.J. Allergy Clin Immunol 1997;99:539-544.
36.Chung KF. Inflamation mechanism in asthma. In Barnes PJ, ed Royal Brompton Review Series Volume II. Oxford: Butterworth-Heinemann,1993:32-56.
37.Nassif EG et al. The value of maintenance theophiline in steroid-dependent asthma.N Engl J Med 1981; 304: 71-5.
38.Weinberger M . The pharmacology and therapeutic use of theophiline. J Allergy Clin Immunol 1984;73:525-40.
39.Brenner M, et al. Need for theophiline in severe steroid-requering asthamatics. Clin Allergy 1998;18:143-50.
40.Busse,W.;Maisiak,R.;Young Jr.,R. Treatment Regimen and Side Effects of Treatment Measures. Am J Respir Crit Care Med , 1994,149: S44-S50.
41.Barnes NC; Thwaites RM; Price MJ The cost-effectiveness of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma in adults and children. Respir Med Jun 1999, 93 –7
Jefery PK, WardlawAJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. bronchial biopsies in asthma. Na ultrastructural, quantitative study and correlation withhyperreactivity. Am Rev Respir Dis 1989;140:1745-53