



# Asma Brônquica

## Tratamento da Asma

### Doses e Efeitos Colaterais dos Corticóides.

A partir da década de 1980 o uso de corticóides por inalação tornou-se universalmente aceito como a melhor terapêutica primária de manutenção para pacientes com asma persistente, pois são liberados diretamente no local onde ocorre a inflamação — a mucosa brônquica. São drogas que controlam efetivamente a inflamação das vias aéreas, melhoram os parâmetros das provas de função pulmonar, reduzem os sintomas, as exacerbações e a necessidade de medicamentos de resgate.

O controle da asma por um corticóide por inalação requer a liberação homogênea da droga tanto nas grandes como pequenas vias aéreas pois as mesmas anormalidades celulares e histopatológicas, assim como a hiper-responsividade brônquica, estão presentes em toda a árvore respiratória. A dose deve ser individualizada para cada paciente. Na **Tabela 1** são apresentadas as faixas de doses diárias de corticóides por inalação utilizadas para adultos e crianças, de acordo com a gravidade da doença (ver manejo da asma crônica) e a equipotência para os diferentes corticóides comercializados na atualidade.

**Tabela 1: Doses dos Corticóides por Inalação e Equipotência**

Adultos			
Droga	Dose Baixa	Dose Moderada	Dose Alta
Beclometasona	200-500 µg	>500-1.000 µg	> 1.000-2.000 µg
Budesonida	200-400 µg	>400-800 µg	> 800-1.600 µg
Flunisolida	500-1.000 µg	>1.000-2.000 µg	> 2.000 µg
Fluticasona	100-250 µg	>250-500 µg	> 500-1.000 µg
Triamcinolona	400-1.000 µg	>1.000-2.000 µg	> 2.000 µg
Mometasona	200-400 µg	>400-800 µg	>800-1200 µg
Ciclesonida	80-160 µg	>160 - 320 µg	>320 -1280 µg
Crianças (de 12 anos ou menos)			
Droga	Dose Baixa	Dose Média	Dose Alta
Beclometasona	100-400 µg	>200-400 µg	> 400 µg
Budesonida	100-200 µg	>200-400 µg	> 400 µg
Suspensão para Nebulização	0,5 mg	0,5-1,0 mg	> 1,0 mg
Ciclesonide	80-160	>160-320 µg	> 320 µg
Flunisolida	500-750 µg	>750-1.250 µg	> 1.250 µg

Fluticasona	100-200 µg	>200-500 µg	> 500 µg
Mometasona	100-200µg	>200-400 µg	> 400 µg
Triamcinolona	400-800 µg	>800-1.200 µg	> 1.200 µg

Estudos químicos e físicos sobre aerossóis demonstram a importância do tamanho das partículas inaladas. Segundo Taburet e Schmit (1), partículas maiores que 10 µm depositam-se na boca e orofaringe, enquanto que partículas menores que 0,5 µm alcançam os alvéolos, sendo exaladas sem se depositar na superfície brônquica. Partículas de 1 a 5 µm são as ideais, depositando-se nas pequenas vias aéreas cumprindo o seu papel terapêutico. Para os pacientes com obstrução brônquica, como ocorre na asma, as partículas não devem ultrapassar 2 a 3 µm. A deposição dos aerossóis faz-se através da difusão Browniana.

Para o tratamento da asma os corticóides por inalação estão disponíveis em três formulações: pó seco, em suspensão líquida e em solução. Os medicamentos em pó seco podem ser divididos em inaladores de dose única e inaladores de dose múltipla, diferenciando-se apenas na facilidade de uso e quantidade de doses entre eles. Nos inaladores de dose única, o medicamento vem embalado em cápsulas, associados a excipientes como a lactose. Os corticóides por inalação em suspensão e solução estão disponíveis em *sprays* dosimetrados.

Quando da aplicação do jato do *spray*, somente uma pequena parcela do medicamento se deposita nos pulmões. O restante é deglutido e absorvido pelo tubo gastrointestinal e inativado pela passagem através do fígado. Alguns corticóides por inalação, como a budesonida e a fluticasona, apresentam metabolização muito eficiente durante esta primeira passagem, com inativação de 89% e 99%, respectivamente. Todavia, alguns corticóides não são convenientemente inativados por este processo, resultando em alta biodisponibilidade sistêmica com efeitos extrapulmonares inconvenientes.

Objetivando-se evitar a impactação na orofaringe, reduzindo-se o número de partículas maiores de 10 µm que chegam até a boca, utilizam-se *sprays* acoplados a espaçadores de grande volume (média 750 ml) ou dispositivos para inalação da droga sob a forma de pó seco. Aperfeiçoamentos recentes na tecnologia dos *sprays* resultou em formulação na qual a droga é dissolvida em uma solução. Dispositivos em solução liberam maior proporção de partículas respiráveis (isto é, partículas menores do que 5 µm de diâmetro) do que os tradicionais dispositivos em suspensão.

Quando da utilização de *sprays* com o propelente clorofluorocarbono (CFC) aproximadamente 10-30% da dose administrada alcançam os pulmões, enquanto que o restante se deposita na orofaringe e é deglutido. Alguns *sprays* veiculados com o propelente hidrofluorocarbono (HFA) exibem maior deposição, podendo alcançar 50% (2), alcançando com melhor eficiência as pequenas vias aéreas. O uso de *sprays* que utilizam o propelente HFA acoplados ao espaçador dobra a deposição do corticóide nas vias aéreas (3). Esta melhor *performance* pode levar a um menor custo de tratamento, se for necessária menor quantidade da droga, para manter o controle da asma.

Os espaçadores são câmaras de inalação utilizadas para minimizar a má utilização dos *sprays*. São reservatórios de plástico ou metal que acumulam em suspensão o medicamento nebulizado. Sua eficiência está relacionada ao tamanho, ao volume, à baixa carga eletrostática, à forma e a sua correta utilização. O espaçador permite que o aerossol seja inalado através de uma válvula bucal, durante inspiração única ou como recomendado para crianças, durante o volume corrente. Durante a expiração a válvula fecha-se. A inalação através do espaçador deve ser feita imediatamente, pois a meia-vida da droga liberada pelo *spray* na câmara do espaçador é menor que 10 segundos. Outro aspecto técnico para o uso do espaçador de grande volume é a abolição do efeito de inércia do aerossol. O espaçador aumentando a distância entre a *spray* e as vias aéreas aumenta a distância a ser percorrida pelo aerossol, lentificando-o e permitindo que o propelente se evapore. Isto reduz o tamanho das partículas, enquanto que as maiores (não-respiráveis) que se impactariam na faringe ficam retidas no espaçador. Espaçadores de pequeno volume reduzem também a velocidade das partículas inaladas porém, são menos eficazes em aumentar a fração que chega aos pulmões.

Os espaçadores desenvolvem uma carga eletrostática que reduz consideravelmente a quantidade de droga disponível para o paciente. Os modelos mais recentes são fabricados com material que não apresenta carga eletrostática. Para reduzir este problema com os espaçadores de plástico e para aumentar a sua eficiência, eles devem ser lavados com detergentes, sendo a sua secagem somente por escoamento do líquido da lavagem, sem utilizar toalhas de tecido ou papel.

Quanto aos inaladores de pó seco suas principais vantagens são a maior facilidade de uso, a sua portabilidade e compacidade. O pó é mais estável do que as soluções porém, a formulação de partículas secas mais finas é mais difícil devido a sua instabilidade física e tendência a coesão e adesão, o que pode diminuir a *performance* do aerossol. Os dispositivos de inalação de pó seco dependem do esforço inspiratório do paciente, sendo que de 15 a 32% da dose administrada alcança os pulmões (4). O fluxo inspiratório requerido para uma eficiente utilização depende do dispositivo utilizado. Em geral os dispositivos de pó seco são de mais fácil utilização, pelos pacientes (principalmente idosos e crianças), do que os *sprays*, pois não requerem coordenação entre a liberação da medicação e a inspiração. Um fluxo inspiratório de 30 l min<sup>-1</sup> é necessário para o uso eficiente do Turbhaler e Rotahaler. Outros dispositivos como o Accuhaler/Diskus e Clickhaler necessitam de um fluxo menor, cerca de 20 l min<sup>-1</sup>. Deve ser ressaltado, entretanto, que todos os dispositivos de pó seco são fluxo-dependentes, atuando melhor com fluxos inspiratórios de 60 l min<sup>-1</sup>. Pacientes com obstrução grave não conseguem alcançar fluxos máximos, comprometendo a deposição do medicamento, da mesma forma que crianças menores de cinco anos têm dificuldade em obter fluxo inspiratório mínimo de 30 l min<sup>-1</sup>.

Para os pacientes incapazes de utilizar os dispositivos de pó que demandam baixo fluxo inspiratório, resta a nebulização com aparelho equipado com bocal ou máscara adequados. Para a utilização de corticóide por nebulização, dispomos no comércio da budesonida e da beclometasona em suspensão para aerossolterapia. O nebulizador deve ser conectado a um compressor de ar com fluxo adequado (6-8 l/min), assegurando partículas de 2 a 5 µm e volume de câmara de 2-4 ml. Os nebulizadores ultra-sônicos não são adequados para a administração de suspensão de corticóide. A dose diária total de budesonida para adultos é de 1-2 mg (2-4 ml da suspensão a 0,50 mg/ml). Deve-se adicionar soro fisiológico a 0,9% para completar o volume da câmara de 2 a 4 ml. A dose de beclometasona é de 1 flaconete – 2 ml (0,4 mg/ml) – a cada administração, 1 ou 2 vezes ao dia. O paciente deve enxaguar a boca após a administração. Caso seja utilizada máscara facial, o paciente deve certificar-se de que a máscara se encaixa perfeitamente enquanto estiver sendo feita a inalação, devendo lavar o rosto após o seu término.

Os achados de inflamação também em pequenas vias aéreas distais (< 2mm de diâmetro) proporcionam questionamentos quanto à ação dos corticóides por inalação na periferia do pulmão, o que ainda não foi bem estabelecido. Esmailpour *et al.* (5) investigaram a deposição do propionato de fluticasona nos tecidos pulmonares centrais e periféricos obtidos em asmáticos submetidos à cirurgia torácica. Este estudo revelou maior concentração da droga em tecidos centrais. Uma potencial solução para uma melhor e mais homogênea distribuição pode ser obtida pela alteração do propelente utilizado para veicular o corticóide, alterando-se o tamanho da partícula livrada. Leach *et al.* (6) demonstraram que a beclometasona veiculada pelo hidrofluoroalcano (HFA) alcançava a periferia de uma forma mais eficaz do que quando veiculada em clorofluorcarbono (CFC), elevando significativamente a biodisponibilidade pulmonar da droga. Existem poucos estudos que abordam a maior deposição de pequenas partículas de corticóides nas pequenas vias aéreas. Deve ser ressaltada a rica vascularização dos bronquíolos terminais e alvéolos, capaz de aumentar a quantidade de droga absorvida que passa para a circulação, elevando a biodisponibilidade sistêmica e em consequência os efeitos adversos dos corticóides.

Os mecanismos pelos quais os corticóides inalados exercem seus efeitos farmacológicos são os mesmos para todas as drogas atualmente encontradas no mercado. Entretanto, o que pode influenciar o resultado final são as propriedades farmacocinéticas, que variam nas substâncias disponíveis. As características farmacocinéticas englobam a biodisponibilidade, a *clearance*, a meia-vida e a capacidade de ligação protéica no plasma. Ainda não dispomos da droga ideal, cujas propriedades, entretanto, são conhecidas. Esta droga teria as seguintes características farmacocinéticas e farmacodinâmicas: baixa biodisponibilidade oral, baixa biodisponibilidade sistêmica, alta biodisponibilidade pulmonar, alta afinidade com os receptores de corticóides, alta ligação protéica plasmática, estrutura de pró-droga, grande volume de distribuição, alta conjugação lipídica, alta afinidade lipídica, rápido *clearance* sistêmico, alta potência intrínseca, alta

deposição pulmonar, longo tempo de permanência em tecido broncopulmonar e pequenas partículas.

## Efeitos Colaterais dos Corticóides por Inalação

### a) Locais

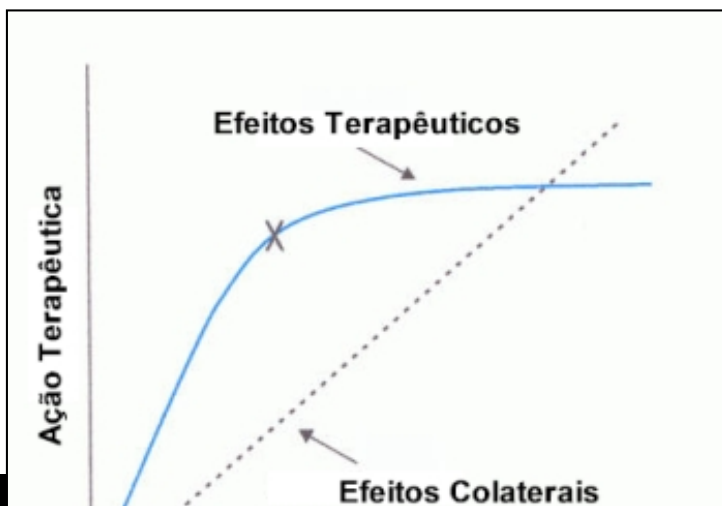
Os efeitos colaterais podem ser divididos em locais e sistêmicos. Os locais são decorrentes da ação do corticóide na pele (dermatite perioral) e na mucosa da orofaringe. O mais comum é a candidíase oral e esofagiana, determinando sintomas em 5% dos pacientes (7). A sintomatologia na faringe manifesta-se por irritação e pela dor, as vezes agravada pela deglutição (odinofagia) e pela disfagia. Sua ocorrência pode ser reduzida com o uso do espaçador e utilização do medicamento antes das principais refeições, ou lavando-se a boca imediatamente após a inalação. Os efeitos colaterais locais são proporcionais a quantidade do corticóide inalado e ao número de doses diárias. Esquemas terapêuticos com duas tomadas diárias causam muito menos candidíase do que aqueles com quatro doses por dia.

Outro efeito local é a disfonia (7) decorrente de miopatia dos músculos da laringe, sendo dose dependente. Os problemas da voz são minimizados quando da utilização de dispositivos para inalação que utilizam o corticóide em pó (8), sendo mais acentuados com os *sprays*, já que ao contrário da candidíase, o espaçador não protege contra a disfonia. Esta constatação parece ser devido ao dispositivo utilizado. Os inaladores de pó seco fazem com que o paciente inale contra uma resistência, alterando a posição anatômica das estruturas acima da laringe, modificando também a posição das cordas vocais, mantendo-as abertas, o que pode influenciar na deposição das partículas da droga. Com o *spray*, com ou sem espaçador, isso não acontece.

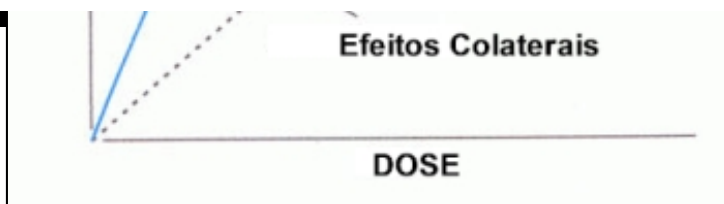
A tosse que é uma manifestação clínica freqüente na asma também pode ocorrer quando da utilização de corticóide tópico, não diretamente relacionada a droga inalada, porém ao efeito tóxico de excipientes, como o ácido oleico, utilizado como surfactante. A tosse durante a inspiração é mais comum com o *spray* com ou sem espaçador de grande volume. Os inaladores de pó seco raramente determinam tosse quando livram partículas finas, entretanto, a tosse pode estar presente quando do uso de dispositivos de pó seco que contenham grandes quantidades de lactose.

Os efeitos locais dependem da substância utilizada. O dipropionato de beclometasona e a ciclesonide determinam menos efeitos locais por serem inaladas como droga inativa, como pró-drogas, sendo convertidas a forma ativa somente nos pulmões.

A hipertrofia da língua é uma complicação raramente descrita. Tem sido relatada principalmente em crianças tratadas com a budesonida (9). Acredita-se que ocorra por ação direta do corticóide sobre o músculo da língua, determinando sua hipertrofia e acúmulo local de gordura, sendo facilmente reversível após a suspensão do medicamento.



Existem duas limitações no que concerne ao uso dos corticóides por inalação que merecem ser salientadas. Primeira - embora pequenas doses de corticóide por inalação sejam bastante efetivas, o benefício de altas doses é limitado. Dobrando-se ou quadruplicando-se a dose do corticóide, pode ocorrer melhora substancial no quadro clínico e conseqüente controle da doença porém, com aumento considerável dos efeitos colaterais. Segunda - a utilização de altas doses por longo tempo pode causar efeitos sistêmicos adversos, como a osteoporose que predispõe às fraturas, a catarata, o glaucoma, além de interferir no crescimento das crianças e na síntese dos hormônios sexuais.



Na **Figura 1** demonstra-se a relação entre os efeitos benéficos e o surgimento dos efeitos colaterais à medida que se aumenta a dose do corticóide por inalação.

## b) Sistêmicos

Quanto aos efeitos colaterais sistêmicos os mais relatados são a interferência no eixo hipófise-supra-renal, intolerância à glicose, osteoporose, adelgaçamento da pele, estrias, acne, catarata, ganho de peso, hipertensão arterial, edemas e em crianças o retardo no crescimento. Sob condições normais, a secreção média diária de cortisol pelas adrenais em adultos é a equivalente a 5 mg de prednisona. Desta forma, doses de corticóides > 5 mg/dia são consideradas suprafisiológicas e podem aumentar os riscos de efeitos adversos.

Com doses de beclometasona ou budesonida não superiores a 800 mcg/dia, praticamente não há alteração significativa nos níveis de cortisol plasmático matinal, ou excreção urinária em 24 horas de cortisol livre (10-12). Vários estudos com doses mais elevadas foram efetuados, destacando-se o de Brown (13), que avaliou um grupo de nove voluntários normais e concluiu que para uma dose de 2.000 mcg/dia de beclometasona ocorre redução significativa na excreção urinária do cortisol em 24 h, fato este que não ocorreu com o uso de budesonida. Johanson (14) estudou a supressão do cortisol matinal pela beclometasona e budesonida em 12 voluntários normais, com inalação de doses 400 mcg, 800 mcg e 3.200 mcg/dia. A supressão ocorreu unicamente com doses acima das terapêuticas. A comparação de 2.000 mcg/dia de fluticasona com 2.000 mcg/dia de beclometasona evidenciou que ambas causam pequena supressão no eixo hipófise-supra-renal, mantendo-se entretanto os níveis médios de cortisol dentro da faixa normal.

O uso prolongado de corticóide pode levar a osteoporose em pacientes de qualquer idade, reduzindo o volume ósseo com desestruturação da arquitetura trabecular tridimensional, afetando principalmente os ossos do quadril, punho, costelas e as vértebras torácicas e lombares. A estabilidade óssea depende de um perfeito equilíbrio entre a formação do osso pelos osteoblastos e sua reabsorção por osteoclastos. Estes processos são regulados por vários mediadores, incluindo hormônios, citocinas e outros agentes. Os corticóides apresentam uma ação bifásica sobre o osso. Inicialmente estimulam a reabsorção e após longo tempo de tratamento, suprimem a sua formação.

O corticóide reduz a absorção de cálcio pelos intestinos e a reabsorção pelos rins, determinando maior excreção urinária do cálcio, ocorrendo, como conseqüência, o aumento da secreção do hormônio da paratireóide, que atua nos osteoclastos determinando absorção óssea. O uso de corticóide por via oral suprime os osteoblastos e afeta a síntese adrenal de estrogênio. Os corticóides por inalação não apresentam efeitos tão intensos na absorção do cálcio intestinal ou nos níveis do paratormônio. Todavia, apresentam efeito supressivo significativo nos androgênios adrenais, incluindo androstediona e deidroepiandrosterona (DHEA), essenciais na formação óssea da mulher na pós-menopausa.

Cerca de 30 a 50% dos pacientes que fazem uso crônico de corticóides desenvolvem osteoporose. Os corticóides inalados, quando utilizados em doses acima das terapêuticas e por longo período, podem também causar osteoporose, sendo o grupo de mulheres na menopausa o mais atingido. Quando da associação de corticóide tópico e oral, o risco aumenta (15). A osteoporose induzida por corticóides pode ser monitorizada através da densitometria óssea. Adequada suplementação de cálcio e vitamina D deve ser mantida. Para as mulheres em menopausa, preconiza-se 1.000 a 1.500 mg de cálcio e 400 U de vitamina D por dia. Na **Tabela 2** são apresentadas as recomendações para o manejo da osteoporose.

Como a perda óssea associada aos corticóides ocorre predominantemente nos primeiros seis meses de tratamento, recomenda-se a avaliação densitométrica no início e já aos seis meses, utilizando-se medidas profiláticas desde o início de sua utilização.

Os corticóides induzem a apoptose de osteócitos. Outra complicação relativamente comum decorrente da sua utilização é a osteonecrose, também conhecida como necrose avascular ou necrose asséptica. A cabeça do fêmur é o sítio mais acometido por este processo, podendo ocorrer também na cabeça do úmero e no fêmur distal. Este processo ocorre por acúmulo de osteócitos apoptóticos, que resulta em colapso da cabeça do fêmur.

## Tabela 2 – Recomendações para o Tratamento da Osteoporose

Utilizar de preferência corticóide por inalação. Se houver necessidade de corticóide por via oral, empregar sempre a menor dose possível.
Exposição à luz solar.
Manter uma dieta bem balanceada em sódio – 2 a 3 g.
Incentivar o exercício. Exercícios isométricos são particularmente recomendados para evitar debilidade muscular proximal.
Assegurar ingestão de 1.500 mg.dia <sup>-1</sup> de cálcio e 400-800 UI.dia <sup>-1</sup> de vitamina D <sub>3</sub> , após controle da hipercaleiúria.
Reposição hormonal em todas as mulheres na menopausa e naquelas com dosagem baixa de estradiol (pré-menopausa), e em homens com baixos níveis de testosterona.
Prescrever um diurético tiazídico para controlar a hipercaleiúria.
Efetuar densitometria óssea antes de iniciar o tratamento e a cada 6-12 meses durante os primeiros dois anos de tratamento, para assegurar a sua eficácia.
Se ocorrer perda óssea apesar do tratamento apropriado, ou se não for possível a reposição hormonal, considerar outro tratamento, utilizando os bisfosfonatos. Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato, potentes inibidores da reabsorção óssea, atuando de forma seletiva sobre os osteoclastos, inibindo sua função. Iniciar risedronato 35 mg/semana ou alendronato 70 mg/semana.



A catarata subcapsular posterior é outra complicação conhecida após uso prolongado de corticóides por via sistêmica. No momento estão em curso estudos que avaliam se o uso dos corticóides por via inalatória pode também determiná-la. Cumming *et al.* (16) concluíram que o uso de corticóide, mesmo por inalação, está associado ao desenvolvimento de catarata subcapsular e nuclear (**Figura 2**). O glaucoma pode também ser induzido ou exacerbado pela administração de glicocorticóides.

O crescimento e a função adrenal em crianças é pouco afetado quando do uso em doses preconizadas, 400 mcg de beclometasona, 600 mcg de budesonida e 200 mcg de fluticasona. Deve ser salientada, no entanto, a possibilidade de uma importante variação individual na resposta sistêmica ao corticóide inalado, quando até mesmo doses moderadamente altas podem determinar severa supressão das glândulas supra-renais.

Wolthers (17) apresentou estudo em que comparou o efeito da fluticasona e beclometasona sobre o crescimento dos membros inferiores, obtendo resultado significativamente maior para o propionato de fluticasona (17). Acredita-se que a asma severa e mal controlada é capaz por si só de retardar o crescimento da criança (18), enquanto que crianças sob tratamento tópico desenvolvem-se normalmente. Mesmo que os corticóides inalados interfiram no crescimento de algumas

crianças, a sua instituição precoce pode prevenir a necessidade futura de corticóide por via oral, quando as doses são mais potentes e mais tóxicas. Recomenda-se o acompanhamento seriado por endocrinologista para toda a criança que necessite de corticóide por inalação, em dose diária  $\geq 400 \mu\text{g}$  de beclometasona, ou dose equivalente de outro corticóide.

É sabido que o uso prolongado de corticóides por via sistêmica está associado a um grande risco de diabetes em pacientes predispostos. A intolerância à glicose está relacionada a um aumento da produção de glicose hepática (gliconeogênese), redução na utilização da glicose periférica e aumento da resistência da insulina, com inibição dos efeitos da insulina nos miócitos e adipócitos. Os efeitos dos corticóides inalados no metabolismo da glicose ainda não estão bem determinados, embora pareçam ser doses dependentes.

Baixas doses sistêmicas e altas doses de corticóides inalados podem determinar púrpura e também um adelgaçamento da pele (19), que se torna facilmente vulnerável a pequenas contusões. Seis semanas de terapia com corticóides inalados são suficientes para conter a síntese de colágeno da pele (20). Haapasaari (21) avaliou os efeitos na síntese de colágeno e espessura da pele de asmáticos após 1 a 2 anos de moderadas doses de corticóides inalados, tendo confirmado a redução na síntese, porém não detectou mudanças significantes na espessura e quantidade total do colágeno da pele.

Existem vários relatos de distúrbios psiquiátricos concomitantes ao uso por inalação dos corticóides. Dentre eles incluem-se: labilidade emocional, euforia, depressão, agressividade e insônia.

#### Informações Médicas

[Home](#)

[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)

[Anterior << Mecanismo de Ação dos Corticóides](#)

[Próximo >> Asma Esteróide - Resistente](#)

#### Bibliografia:

- 01.Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimization of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26:396.
- 02.Leach CL, Davidson PJ, Bourdreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12:1346.
- 03.Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of the anti-asthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:186.
- 04.Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-S53.
- 05.Esmailpour N, Hogger P, Rabe KF, Heitmann U, Nakashima M, Rohdewald P. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum *in vivo*. *Eur Respir Dis J* 1997;10:1496.
- 06.Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir Dis J* 1998; 12:1346.
- 07.Skinner C, Williams AJ. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 1984;39:686.
- 08.Selroos O, Backman R, Forsén K-O et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids-a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994; 49:880.
- 09.Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mely L, Le Roux P, Brouard J, Huiart L. Local side effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age and device. *Allergy* 2001; 56:944.
- 10.Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax* 1992; 47:404.

- 11.Lofdahl CG, Mellstrand T, Svedmyr N. Glucocorticoids and asthma. Studies of resistance and systemic effects of glucocorticoids. *Eur J Respir Dis* 1984;65:69.
- 12.Warner, J., Nikolaizik, W., Marchant, J. The systemic effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:220.
- 13.Brown, P.H., Matusiewicz, S.P., Shearing, C., Tibi, L., Greening, A.P., Crompton, G.K. Systemic effects of high dose inhaled steroids: Comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in healthy subjects. *Thorax* 1993;48:967.
- 14.Johansson, S.A., Andersson, K.E., Brattsand, R., Gruvstads, E., Hedner, P. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22:523.
- 15.Hosking, D.J. Effects of corticosteroids on bone turnover. *Respir Dis*, 1993;87(suppl A):15.
- 16.Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *NEJM* 1997;337:8.
- 17.Wolthers OD, Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993; 68:673.
- 18.Merkus PJ.FM, van Essen-Zandvliet EEM, Duiverman EJ, et al. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91:1121.
- 19.Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high-dose inhaled corticosteroids. *Br Med.J* 1990;300:1548.
- 20.Autio P, Karjalainen J, Risteli L, Kiistala U, Oikarinen A. Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen synthesis of asthma patients *in vivo* . *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1172.
- 21.Haapasaari K, Rossi O, Risteli J, Oikarinen A. Effects of long-term inhaled corticosteroids on skin collagen synthesis and thickness in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1998;11:139.

**Informações Médicas**  
**Home**

Design by Walter  
Serralheiro

**[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)**  
**[Anterior << Mecanismo de Ação dos Corticóides](#)**

**[Próximo >> Asma Esteróide - Resistente](#)**