

# EFEITOS SISTÉMICOS DOS CORTICOSTERÓIDES INALADOS

## Algumas questões por resolver

M. BRANCO FERREIRA, E. PEDRO, M.A. PEREIRA BARBOSA, A.G. PALMA CARLOS  
Serviço de Medicina III, Unidade de Imuno-Alergologia, Hospital de Santa Maria. Clínica Universitária de Medicina I,  
Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

### RESUMO

Os corticosteróides inalados passaram a ter um papel central, e hoje em dia indiscutível, no tratamento da Asma Brônquica, desde que se reconheceu a inflamação como o pilar fisiopatológico fundamental desta doença. Inclusivamente, as recomendações actuais de vários autores vão até no sentido de se introduzir os corticosteróides inalados cada vez mais precocemente no tratamento da Asma Brônquica. Contudo, e acompanhando a muito maior utilização destes fármacos, têm vindo a surgir cada vez mais frequentemente, na comunidade e literatura médicas, receios quanto à possibilidade de indução de efeitos adversos sistémicos. O presente artigo aborda as principais questões relacionadas com as alterações sistémicas da corticoterapia inalatória, analisando-se criticamente a relevância clínica de alguns dos estudos mais significativos.

### SUMMARY

#### Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids - some unsolved questions

Inhaled steroids play a central and undisputed role in the management of Bronchial Asthma, since inflammation has been recognised as the main physiopathological mechanism in this disease. Indeed, the earlier introduction of inhaled steroids in the therapy of Bronchial Asthma is currently being recommended by several authors. However, accompanying the much broader use of these drugs, concerns about the possibility of induction of adverse systemic effects have appeared more and more frequently in the medical community and in medical literature. This article addresses the main concerns related to the systemic effects of inhaled corticotherapy, critically reviewing the clinical significance of some of the more relevant published studies.

#### INTRODUÇÃO:

A utilização de fármacos anti-inflamatórios no tratamento da asma tem vindo a aumentar nas últimas décadas, o que está relacionado com a evolução dos conceitos fisiopatológicos desta doença. À luz dos conhecimentos actuais a asma brônquica resulta da inflamação das vias aéreas, consequência da acção de uma série de mediadores e citocinas libertados por células da mucosa brônquica que vão ter não só um papel pró-inflamatório directo mas também um papel indirecto através da quimiotaxia que exercem sobre outras células.

Os corticosteróides sistémicos têm um papel impor-

tante no tratamento da asma e o seu mecanismo de acção é actualmente bem conhecido. Contudo a sua utilização é limitada pelos graves efeitos sistémicos associados.

A introdução, fundamentalmente a partir da década de 70, dos corticosteróides inalados, veio revolucionar o tratamento da asma e actualmente estes fármacos são considerados terapêutica de primeira linha na asma brônquica moderada a grave, defendendo-se também a sua utilização no tratamento das rinites alérgicas e não alérgicas. A vantagem da utilização dos corticosteróides inalados reside no facto destes fármacos serem altamente eficazes por via tópica e terem muito baixa actividade sistémica, não só devido à sua fraca absorção mas tam-

bém devido a um significativo efeito de primeira passagem hepática, com a dose absorvida a ser rapidamente metabolizada no fígado e excretada na bÍlis e fezes.

Aos receios iniciais quanto aos efeitos de uma corticoterapia prolongada contrapôs-se uma fase de generalização da sua utilização dada a indiscutível eficácia clínica e a maior parte dos estudos não mostrarem alterações clinicamente significativas, com doses baixas ou moderadas<sup>1</sup>.

O presente artigo pretende focar, de uma forma resumida, cinco das principais questões, ainda não completamente esclarecidas, relativamente aos efeitos sistémicos da corticoterapia tÓpica inalatória.

### 1ª QUESTÃO:DISFUNÇÃO DO EIXO HIPOTÁ-LAMO-HIPÓFISE-SUPRARENAL

Quando esteróides exógenos são administrados por via inalatória há uma série de sistemas que são alterados por acções endócrinas. O que se discute mais frequentemente relaciona-se com o efeito sobre o eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarenal (HHS). Este eixo controla a produção de hormonas glucocorticóides pela supra-renal. O débito de produção destas hormonas tem um ritmo circadiano, aumenta em resposta ao stress e diminui em resposta ao aumento dos níveis plasmáticos do cortisol endógeno ou em resposta a glucocorticóides exógenos. Muitas vezes utiliza-se o termo *supressão da supra-renal* embora os efeitos dos corticosteróides exógenos sejam exercidos via feed-back negativo predominantemente na hipófise e, embora menos, também no hipotálamo. Quaisquer alterações da supra-renal são secundárias à falta de estímulo de ACTH.

Ao discutir o efeito de esteróides exógenos sobre o eixo HHS surge a questão de como testar ou determinar esse efeito. Existem diferentes testes disponíveis, indicando-se resumidamente os mais utilizados..

I) O Teste de Tolerância à Insulina tem sido, ao longo dos anos, apontado como o *gold standard* para testar disfunções do eixo HHS<sup>2</sup>. É no entanto um teste com morbilidade própria e até mortalidade em crianças, ainda que muito baixa.

II) Os valores do Cortisol Plasmático têm um ritmo circadiano, com níveis mais elevados nas primeiras horas da manhã, parecendo ser a redução ou abolição do pico matinal um sinal precoce de supressão do eixo HHS, mas cuja detecção implica doseamentos seriados durante um período de algumas horas. No entanto, o teste mais frequentemente usado para avaliar os efeitos sistémicos da corticoterapia inalatória consiste num único doseamento matinal, do cortisol plasmático. O seu valor é ques-

tionável uma vez que o sistema HHS é extremamente dinâmico, com marcadas variações intra e interindividuais.

III) Os valores de Cortisol Urinário, obtidos em urina de 24 horas, representam uma medição integrada da secreção diária de glucocorticóides. O Cortisol circula no sangue predominantemente ligado a proteínas plasmáticas de transporte, sendo que apenas a fracção livre é filtrada e excretada na urina. Por outro lado, a maior parte do cortisol endógeno é excretado sob a forma de metabolitos. Mesmo assim, as medições do cortisol urinário têm-se revelado uma estimativa fiável da produção total de cortisol. Num pequeno estudo demonstrou-se uma correlação estreita com os resultados do teste da insulina, defendendo-se assim o seu uso como teste de *screening* da supressão do eixo HHS<sup>3</sup>.

#### IV) *Short Tetracosactrin Test*

Este teste baseia-se no princípio de que uma diminuição crónica da produção de ACTH leva a um certo grau de atrofia da supra-renal. A resposta da supra-renal à injeção de um análogo sintético da ACTH ficaria então comprometida, com aumentos do cortisol plasmático (medidos aos 30 ou 60 minutos após a injeção de 250 microgramas do análogo sintético de ACTH) menores que os habituais. De facto este teste revelou-se adequado e fiável em doentes com doença hipofisária primária. No entanto vários doentes em Corticoterapia Inalatória apresentaram valores normais neste teste e valores reduzidos de cortisol plasmático e urinário, o que põe em dúvida a sua fiabilidade nestes casos<sup>4</sup>. Também o facto de o análogo sintético da ACTH conter uma sequência polipeptídica com capacidade libertadora de histamina impõe precauções na utilização deste teste, susceptível de desencadear reacções de tipo anafiláctico<sup>5</sup>.

#### V) Teste da Metirapona

O último passo da síntese do cortisol na supra-renal é a conversão do 11-desoxicortisol em cortisol, catalisado pela enzima 11-beta-hidroxilase, enzima essa que é inibida pela metirapona. O bloqueio da síntese de cortisol estimula a produção de ACTH, levando, em consequência, ao aumento dos níveis plasmáticos de 11-desoxicortisol. Quando os níveis plasmáticos de 11-desoxicortisol não aumentam em resposta à Metirapona considera-se que existe uma função sub-normal do eixo HHS. Este teste tem sido recomendado como o melhor método de *screening*<sup>6</sup>.

É de notar que estes métodos possuem diferentes sensibilidades e muitas das discrepâncias encontradas na literatura devem-se seguramente a diferenças metodoló-

gicas. Num estudo que avalia comparativamente estes vários métodos, demonstrou-se ser a medição de um único valor de cortisol matinal o teste menos sensível e o teste da metirapona o mais sensível<sup>6</sup>.

Os primeiros estudos, efectuados com Dipropionato de Beclometasona (DPB), sugeriam um limite de segurança de aproximadamente 1500 mcg para adultos<sup>7</sup> e 800 mcg para crianças<sup>8</sup>. No entanto, vários estudos ulteriores apontam para a existência de supressão do eixo HHS detectável com doses significativamente mais baixas, da ordem dos 400-800 mcg<sup>9-11</sup>. Estudos comparativos entre o DPB e o Budesonido (BDN) ou não mostram diferenças significativas ou evidenciam ligeira vantagem comparativa para o BDN (8).

Vários estudos apontam para a existência de disfunção do eixo HHS provocada pelos corticosteróides inalados. Contudo, as consequências clínicas da supressão do eixo HHS são difíceis de prever até porque a maior parte dos indivíduos pode sobreviver com pequenas quantidades de glucocorticóides em circulação desde que não sejam submetidos a stress significativo. No entanto, durante um período de stress, seria recomendável efectuar corticoterapia sistémica apesar de serem muito raros os casos descritos de Insuficiência Supra-renal Aguda eventualmente relacionada com o uso de corticosteróides inalados<sup>12,13</sup>.

As recomendações actuais vão no sentido de se pesquisar a existência de supressão do eixo HHS em adultos medicados com doses superiores a 1500 mcg/dia e em crianças medicadas com doses superiores a 400 mcg/dia, a fim de identificar os que estariam em eventual risco de Insuficiência Supra-renal Aguda<sup>14</sup>.

## 2ª QUESTÃO: ALTERAÇÕES DO CRESCIMENTO / METABOLISMO ÓSSEO

Uma outra questão importante relaciona-se com os possíveis efeitos ósseos, quer nos atrasos de crescimento nas crianças quer na indução/agravamento da osteoporose nos adultos. Quanto aos atrasos de crescimento nas crianças asmáticas é difícil saber se são devidos aos corticosteróides inalados ou à própria doença. Vários estudos demonstram que o atraso de crescimento nessas crianças reflecte mais um mau controle da doença asmática do que o uso de esteróides inalados<sup>15,16</sup>. Um outro problema que se coloca em relação à avaliação do crescimento é saber o que acontece à estatura a longo prazo, perspectiva essa que a maior parte dos estudos não aborda.

O método de avaliação do crescimento é outro factor importante a ter em conta nas diferenças encontradas

entre os vários estudos. Existe um método, altamente reprodutível, que tem vindo a ser cada vez mais utilizado como indicador muito sensível do crescimento linear de curto prazo, que consiste na medição da distância do chão ao joelho, com a criança em posição sentada ("kneemometry")<sup>17,18</sup>. Com a utilização deste método foi possível observar diminuição da velocidade de crescimento com doses superiores a 400 mcg/dia de DPB<sup>19</sup>, enquanto que a maior parte dos estudos com avaliações estaturais por outros métodos não demonstravam alterações significativas do crescimento com 800 mcg/dia de DPB<sup>15,20,21</sup>. Resta contudo saber se este indicador de curto prazo é acompanhado por alterações estaturais a longo prazo ou se é apenas um marcador de uma alteração transitória, sem repercussão na estatura final do indivíduo.

Nos adultos, a possível consequência da corticoterapia inalatória seria a osteoporose que é, como se sabe, um motivo major de preocupação nos doentes em corticoterapia oral. Os estudos existentes investigam mais frequentemente os marcadores do metabolismo ósseo (indicando formação de osso, como por ex. Osteocalcina sérica e Fosfatase Alcalina sérica; ou indicando reabsorção de osso, como por ex. Hidroxiprolinúria e Calcúria), sendo mais rara a avaliação da densidade óssea efectuada por Densitometria.

É importante que, ao contrário do que sucede em muitos estudos, se utilizem asmáticos e não voluntários saudáveis quer na avaliação dos efeitos da terapêutica quer na população controle, já que a asma pode, por si só, influenciar os valores dos marcadores do metabolismo ósseo e a densidade óssea<sup>22</sup>. Inclusivamente, a melhoria dos sintomas com a terapêutica corticosteróide associa-se normalmente a um aumento da actividade física do doente, o que tem óbvias consequências positivas sobre a densidade óssea<sup>23</sup>.

Quanto às medições dos marcadores do metabolismo ósseo existem vários estudos que demonstram reduções significativas da osteocalcina sérica com doses da ordem dos 800 mcg/dia<sup>24-26</sup>. Contudo, alguns trabalhos mais recentes têm vindo a demonstrar alterações também com doses de 400 mcg/dia<sup>27</sup>. Os aumentos da hidroxiprolinúria têm-se associado mais frequentemente à terapêutica com BDP do que com Budesonido, normalmente só com doses superiores a 1000 mcg/dia<sup>25,26</sup>.

Na avaliação da evolução longitudinal da densitometria óssea existem também factores não negligenciáveis, como por ex., a utilização de corticosteróides por via oral ou parentérica nas agudizações. Num estudo pôde observar-se uma redução da densidade óssea, superior à nor-

mal, em doentes sob corticoterapia inalatória com BDP 100-900 mcg/dia (média 630 mcg/dia) num período de 2 anos<sup>28</sup>. No entanto, outro estudo realizado em crianças que durante 3 a 6 anos (média 4,5) utilizaram BDN inalado em doses de 310-1250 mcg/dia (média 671 mcg/dia) não revelou qualquer redução significativa da densidade óssea<sup>29</sup>.

### **3ª QUESTÃO:DISFUNÇÃO DO METABOLISMO GLICO-LIPÍDICO**

A administração sistémica de corticosteróides causa alterações do metabolismo glico-lipídico provocando o aparecimento de hiperglicémia e aumento dos níveis de insulina plasmática, bem como aumento dos valores do colesterol e triglicéridos. Vários estudos foram efectuados para determinar quais as alterações que os corticosteróides inalados provocariam e, embora nem os valores de hemoglobina glicosilada<sup>30</sup> nem a glicémia<sup>31,32</sup> sofram alterações significativas com doses até 1000 e 2000 mcg/dia de DPB, respectivamente, já é possível demonstrar-se aumento dos níveis de insulinémia quer em jejum quer após prova de tolerância à glicose oral com doses da ordem dos 1000 mcg/dia de DPB, em voluntários saudáveis e após 4 semanas de terapêutica<sup>30</sup>. Neste mesmo estudo foi ainda observado um aumento ligeiro dos valores médios do colesterol, embora sempre dentro de valores normais, aumento esse feito principalmente à custa da fracção HDL, pelo que o eventual risco cardiovascular parece ser negligenciável. Outros estudos não mostraram qualquer alteração significativa no colesterol ou triglicéridos mesmo com doses da ordem dos 2000 mcg/dia de DPB<sup>31</sup>.

Mais uma vez estes estudos demonstram alterações metabólicas minor, provavelmente sem relevância clínica, em indivíduos jovens e saudáveis. Podem no entanto assumir alguma importância numa população mais idosa ou em doentes já predispostos para o aparecimento de Diabetes.

### **4ª QUESTÃO:ALTERAÇÕES DOS LEUCÓCITOS**

Demonstrou-se que doses da ordem dos 400 mcg/dia de DPB ou BDN podem causar aumento do nº de neutrófilos e uma diminuição do nº de linfócitos e eosinófilos<sup>33</sup>, particularmente dos eosinófilos hipodensos<sup>34</sup>. Não está determinado se estas alterações têm significado clínico.

### **5ª QUESTÃO:INDUÇÃO DE CATARATAS SUBCAPSULARES**

Alguns relatos isolados sugeriram a implicação dos

corticosteróides inalados no agravamento ou desenvolvimento de cataratas subcapsulares, à semelhança do que sucede com o uso de corticosteróides sistémicos<sup>35</sup>. No entanto os trabalhos publicados sobre este assunto são escassos. Um estudo controlado, em 27 crianças, e com duração média de 4,5 anos<sup>29</sup> não demonstrou o aparecimento de quaisquer alterações. Num outro estudo, examinaram-se cerca de 100 crianças e adolescentes em corticoterapia inalatória com doses médias de 750 mcg/dia (250 a 2000 mcg/dia) de DPB ou BDN, e com uma duração média 5 anos (2-15 anos), não se tendo evidenciado quaisquer alterações oculares<sup>36</sup>. Pensa-se actualmente que os corticosteróides inalados não induzem o aparecimento de cataratas<sup>14</sup>.

### **CONCLUSÃO**

É claramente ingénuo pensar que os corticosteróides inalados apenas actuam topicamente mas não há estudos que permitam afirmar qual a relevância clínica das alterações laboratoriais demonstradas com o uso destes fármacos, pelo que se deve ser prudente na interpretação do real significado clínico desses trabalhos.

Existem estudos que demonstram que determinados indicadores da velocidade de crescimento e do "turn-over" ósseo podem, pelo menos a curto prazo, ser afectados com doses da ordem dos 400 mcg/dia. Contudo faltam dados sobre o efeito a longo prazo, quer da terapêutica quer da própria história natural da doença, que tornam ainda especulativa e teórica a avaliação do risco ósseo.

Observou-se também nalguns estudos supressão, laboratorialmente significativa, do eixo HHS com doses da ordem dos 400 a 800 mcg/dia. No entanto não está demonstrada a indução de supressão, clinicamente significativa, do eixo HHS com doses francamente superiores, estando apenas descritos casos anedóticos de Insuficiência Supra-renal Aguda, eventualmente relacionados com a suspensão abrupta dos corticosteróides inalados. Se este risco fosse clinicamente significativo dever-se-iam encontrar muitos mais casos de Insuficiência Supra-renal Aguda até porque é frequente na prática clínica diária a suspensão súbita dos corticosteróides inalados, quer pelo próprio doente quer por conselho de outros médicos assistentes.

Existem também estudos que demonstram hiperinsulinismo, traduzindo disfunção da normal tolerância à glicose, com doses da ordem dos 1000 mcg/dia. No entanto faltam aqui também estudos a longo prazo, realizados em asmáticos e não em voluntários saudáveis, que permitam avaliar se o risco de indução de Diabetes ou de

complicações cardiovasculares é ou não real.

Não obstante as objecções que se colocam quanto à extrapolação clínica de determinados achados laboratoriais, e apesar da não demonstração de efeitos sistémicos clinicamente significativos, é sempre sensato ter-se em conta o possível efeito potenciador dos corticosteróides inalados, em indivíduos predispostos por outros motivos coexistentes, no aparecimento de efeitos sistémicos indesejáveis. Nestes indivíduos deve-se, em primeiro lugar, reduzir a corticoterapia ao mínimo indispensável para o controlo eficaz da doença e, em segundo lugar, implementar a prevenção dos efeitos sistémicos, por ex. estrogoterapia em mulheres pós-menopáusicas, dieta em doentes obesos, etc. É também possível e desejável utilizar medidas tendentes a limitar a absorção sistémica dos corticosteróides inalados, como lavar a boca após a sua aplicação<sup>37</sup> e a utilização de câmaras expansoras<sup>37,38</sup>.

É da maior importância não esquecer que estes fármacos são extremamente eficazes no controlo da asma e que já existe uma experiência clínica de mais de 20 anos com baixa frequência de efeitos sistémicos clinicamente relevantes, devendo sempre estes dois factos ser pesados, numa decisão terapêutica individualizada, contra a possibilidade da indução de qualquer efeito indesejável.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- BARNES PJ: Inhaled glucocorticoids for asthma. *NEJM* 1995;332:868-75.
- 2- STEWART PM, SECKL JR, CORRIE J, EDWARDS CR, PADFIELD PL: A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet* 1988;I:1208-10.
- 3- BROWN PH, BLUNDELL G, GREENING AP, CROMPTON GK: Screening for hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics taking high dose inhaled corticosteroids. *Respir Med* 1991;85:511-6.
- 4- CUNNINGHAM SK, MCKENNA TJ: Normal cortisol response to corticotrophin in patients with secondary adrenal failure. *Arch Int Med* 1983;143:2276-9.
- 5- KANIC M, SEPCIC J: (Tetracosactide (Synacthon Depot) in patients with multiple sclerosis). *Lijec-Vjesn* 1992;114:134-6
- 6- HOLT PR, LOWNDES DW, SMITHIES E, DIXON GT: The effect of an inhaled steroid on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: which test should be used. *Clin Exp Allergy* 1990;20:145-9.
- 7- SMITH MJ, HODSON ME: Effects of long-term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 1983;38:676-81.
- 8- BISGAARD H, DAMKJAER-NIELSEN M, ANDERSEN B et al: Adrenal function in children with asthma treated with beclomethasone or budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1088-95.
- 9- TEELUCKSINGH S, PADFIELD PL, DICKER I, HOLT PR: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study of effects upon the hypothalamo-pituitary-adrenal axis of beclomethasone dipropionate metered dose inhaler at 100mcg, 200 mcg, 350 mcg and 500 mcg four times daily in healthy adults. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(4,part 2), A626.
- 10- LAW CM, MARCHANT JL, PREECE MA, WARNER JO: Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986;I:942-4.
- 11- PHILIP M, AVIRAM M, ZADIK Z, GIAT Y, LEVY J, TAL A: Integrated plasma cortisol concentration in children with asthma receiving long-term inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:84-89.
- 12- WONG J, BLACK P: Acute adrenal insufficiency associated with high dose inhaled steroids. *Br Med J* 1992;304:1415
- 13- ZWAAN CM, ODINK RJH, DELEMARRE-VAN-DE-WAAL HA, DANKERT-ROELSE JE, BOKMA JA: Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. *Lancet* 1992;340:1289-90
- 14- BARNES PJ, PEDERSEN S: Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids in Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:S1-S26.
- 15- BALFOUR-LYNN L: Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:1049-55
- 16- NINAN TK, RUSSEL G: Asthma, inhaled corticosteroid treatment and growth. *Arch Dis Child* 1992;67:703-5.
- 17- WOLTERS OD, PEDERSEN S: Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticoids. *Pediatrics* 1992;89:839-42.
- 18- MACKENZIE CA, WALES JKH: Growth of asthmatic children. *Br Med J* 1991;303: 416.
- 19- WOLTERS OD, PEDERSEN S: Short term growth during treatment with inhaled fluticasone dipropionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993;68: 673-6.
- 20- BALFOUR-LYNN L: Effect of asthma on growth and puberty. *Pediatrician* 1987;24: 237-41.
- 21- LITTLEWOOD JM, JOHNSON AW, EDWARDS PA, LITTLEWOOD AE: Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1988;I:115-6
- 22- KÖNIG P, HILLMAN L, CERVANTES CI: Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Paediatr* 1993;122:219-26.
- 23- PRINCE RL, SMITH M, DICK IN, PRICE RI, WEBB PG, HENDERSON NK, HARRIS MM: Prevention of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1991;325:1189-95.
- 24- ALI NJ, CAPEWELL S, WARD MJ: Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1991;46:160-4.
- 25- MEERAN K, HATTERSLEY A, BURRIN J, SHINER R: Oral and inhaled corticosteroid suppress bone formation (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1991;143(2):A625.
- 26- POUW EP, PRUMMEL MF, OASTIN H, ROOS CM, ENDERT E: Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations. *Br Med J* 1991;302:627-8.
- 27- TEELUCKSINGH S, PADFIELD PL, TIBI L, GOUGH KJ, HOLT PR: Inhaled corticosteroids, bone formation and osteocalcin. *Lancet* 1991;338:60-1.
- 28- LUENGO M, DEL RIO L, GUANABENS N, et al: Long-term effects of oral and inhaled glucocorticoids on bone mass in chronic asthma. A two-year follow-up study. *Eur Respir J* 1991;4(suppl 14):342S.
- 29- AGERTOFT L, PEDERSEN S: Bone density in children treated for 3-6 years with high dose inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1993;6 (suppl 17):261S
- 30- KRUSZYNSKA YT, GREENSTONE M, HOME PD, COOKE NJ: Effect of high dose inhaled beclomethasone dipropionate on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects. *Thorax* 1987;42:881-4.
- 31- YERNAULT JC, LECLERCQ R, SCHANDEVYI W, VIRASORO E, DECASTER A, COPINSCHI G: The endocrinometabolic effects of beclomethasone dipropionate in asthmatic patients. *Chest* 1977;71:698-702.
- 32- EBDEN P, MCNALLY P, SAMANTA A, FAN COURT GJ: The

effects of high-dose inhaled beclomethasone dipropionate on glucose and lipid profiles in normal and diet controlled diabetic subjects. *Respir Med* 1989;83:289-91.

33- SCHUYLER MR, BONDAREVSKY E, SCHWARTZ HJ, SCHMIDT D: Corticosteroid sensitive lymphocytes are normal in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:72-8.

34- EVANS PM, O'CONNOR BJ, FULLER RW, BARNES PJ, CHUNG KF: Effect of inhaled corticosteroids on peripheral eosinophil counts and density profiles in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;91:643-9.

35- TOOGOOD JH, MARKOV AE, BASKERVILLE J, DYSON C: Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy

during long-term treatment for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-9.

36- SIMONS FE, PERSAUD MP, GILLESPIE CA, CHEANG M, SHUCKETT EP: Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993;342:776-8.

37- SELRROOS O, HALME M: Effects of volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry-powder inhaler. *Thorax* 1991;46:891-4.

38- BROWN PH, GREENING AP, CROMPTON GK: Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48:233-8.