

Eficácia e segurança de dois inaladores de pó seco usados para a aplicação de furoato de mometasona em pacientes com asma*

Efficacy and safety of two dry-powder inhalers for the administration of mometasone furoate in asthma patients

Carlos Alberto de Castro Pereira, Flávia Fillardo Vianna, Alberto Cukier, Rafael Stelmach, Júlio César Abreu de Oliveira, Erich Vidal Carvalho, Edimar Pedrosa Gomes, Suzete Varela Mayo, Antônio Monteiro da Silva Chibante, Cláudia Patrícia Domingues

Resumo

Objetivo: O furoato de mometasona (FM) é um novo corticosteroide inalatório sintético potente. Internacionalmente, o FM é fornecido em um inalador de pó seco que permite sua administração em múltiplas doses. Para se obter uma preparação com melhor relação custo-eficácia, foram desenvolvidas no Brasil formulações de FM em cápsulas de pó seco para serem administradas em dose única. O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos dois inaladores usados para a administração de FM em pacientes asmáticos. **Métodos:** Estudo clínico, aberto, comparativo, paralelo e multicêntrico com 74 adultos portadores de asma persistente e moderada, randomizados em dois grupos para receber FM em uma dose de aproximadamente 400 µg, fornecida por um inalador de dose múltipla ou pelo novo inalador de dose única, uma vez ao dia durante 60 dias. **Resultados:** Não foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos estudados nos desfechos primários (VEF₁ e frequência do uso de medicação de resgate) ou nos desfechos secundários (PFE matinal, tolerabilidade e segurança, essa última avaliada pelo estudo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal). **Conclusões:** A administração de FM com o novo inalador de dose única desenvolvido no Brasil tem eficácia e segurança comparáveis à administração com o inalador de dose múltipla no tratamento de pacientes asmáticos.

Descritores: Antiastmáticos; Pregnadienodióis; Inaladores dosimetrados.

(ClinicalTrials.gov identifier: NCT00975741 [<http://www.clinicaltrials.gov/>])

Abstract

Objective: Mometasone furoate (MF) is a new, potent synthetic inhaled corticosteroid. Worldwide, MF is administered via a dry-powder inhaler that contains multiple doses. As a preparation that would be more cost-effective, single-dose MF capsules were developed in Brazil. The objective of the present study was to evaluate the efficacy and safety of the two inhalers for MF administration in patients with asthma. **Methods:** A randomized, multicenter, open-label, parallel-group clinical trial involving 74 adult patients with moderate, persistent asthma who were randomized into two groups to receive approximately 400 µg of MF once a day for 60 days, either via the multiple-dose inhaler or via the newly developed single-dose inhaler. **Results:** No significant differences were observed between the two groups regarding the primary endpoints (FEV₁ and rescue medication use) or the secondary endpoints (morning PEF, tolerability, and safety, the last as assessed on the basis of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function). **Conclusions:** The use of the single-dose inhaler developed in Brazil for MF administration is as effective and safe as is that of a standard inhaler in the treatment of patients with asthma.

Keywords: Anti-asthmatic agents; Pregnadienediols; Metered dose inhalers.

(ClinicalTrials.gov identifier: NCT00975741 [<http://www.clinicaltrials.gov/>])

* Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.
Endereço para correspondência: Carlos Alberto de Castro Pereira, Avenida Irai, 393, conjunto 84, Moema, CEP 04082-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 5543-8070. E-mail: pereirac@uol.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica.

Recebido para publicação em 19/11/2009. Aprovado, após revisão, em 24/3/2010.

Introdução

Os glicocorticoides inalatórios são considerados os medicamentos anti-inflamatórios mais efetivos no tratamento da asma persistente, promovendo melhora dos sintomas e da função pulmonar com diminuição na frequência e gravidade das exacerbações.⁽¹⁾ O furoato de mometasona (FM) é um corticosteroide obtido a partir da esterificação da mometasona com o cloreto de 2-furoíla que apresenta potente atividade anti-inflamatória. Sua afinidade pelos receptores de glicocorticoides *in vitro* é 12 vezes maior que a da dexametasona e 5 vezes maior que a da budesonida. Além disso, apresenta biodisponibilidade oral significativamente menor que a budesonida e a beclometasona, o que se traduz em menor risco de efeitos adversos por exposição sistêmica aos glicocorticoides.⁽²⁾

Um programa clínico completo foi desenvolvido para investigar a eficácia e a segurança do FM no tratamento da asma em indivíduos maiores de 4 anos de idade.^(3,4) A formulação utilizada nesses estudos foi administrada por via respiratória com inalador de pó seco (IPS). Após a administração de 400 µg de FM IPS, a biodisponibilidade sistêmica foi estimada como sendo < 1%.⁽⁵⁾ Os pacientes tratados com o FM IPS demonstraram melhora expressiva da função pulmonar e redução da necessidade de uso de corticosteroides orais.⁽⁶⁾ A dose de 400 µg administrada em dose única ou em duas doses sequenciais de 200 µg, uma vez ao dia, foi estabelecida como o regime de dosagem preferível quanto à eficácia e à segurança.⁽⁷⁻⁹⁾

O pó seco inalatório de FM pode ser acondicionado sob duas apresentações: em um IPS que libera o FM a cada vez que se faz a rotação do dispositivo, durante a abertura e fechamento do mesmo, e que pode conter várias doses; ou em um IPS de dose única, que perfura a cápsula inalatória de uso único. Internacionalmente, o FM é fornecido no IPS de dose múltipla contendo 30 ou 60 doses de 100 µg ou de 200 µg. Com o objetivo de se obter uma preparação com melhor relação custo/eficácia, foram desenvolvidas no Brasil formulações de FM de 200 µg e 400 µg IPS em cápsulas para serem administradas em dose única.

Para complementar a avaliação da equivalência entre os dois IPS, realizou-se o presente estudo clínico de não inferioridade, que teve como objetivo determinar se a administração de

≈ 400 µg de FM IPS no tratamento de pacientes asmáticos adultos seria comparável entre os dois IPS em termos de eficácia e segurança.

Métodos

Estudo aberto, comparativo, randomizado, paralelo e multicêntrico aprovado pelos comitês de ética dos cinco centros participantes e conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Noventa e sete pacientes ≥ 18 anos com asma estável (diagnosticada há pelo menos seis meses), sintomática, moderada e persistente foram randomizados. O valor basal de VEF₁ deveria ser ≥ 55% e < 85% do predito e deveria sofrer um aumento ≥ 12% (aumento no volume absoluto ≥ 200 mL) após o teste de reversibilidade na consulta de triagem. Os pacientes deveriam apresentar um valor de PFE (medidor portátil) na visita basal > 50% do previsto segundo a tabela do estudo de Leiner et al.,⁽¹⁰⁾ devendo ser considerado o melhor valor de três medidas consecutivas. As mulheres em idade fértil deveriam estar usando um método contraceptivo. Medicamentos antiasmáticos foram evitados antes dos testes, de acordo com sua duração de ação.⁽¹¹⁾

Foram excluídos do estudo mulheres grávidas ou lactantes; pacientes que estivessem recebendo imunoterapia; portadores de outras doenças pulmonares, incluindo obstrutivas; pacientes hospitalizados por asma nos últimos três meses ou que necessitaram suporte ventilatório por crise de asma nos últimos 5 anos ou que deram entrada no hospital para controle de obstrução aérea, em pelo menos duas ocasiões nos últimos seis meses; indivíduos com infecção do trato respiratório nas duas semanas antes da inclusão no estudo; casos com anormalidades no radiograma de tórax ou candidíase orofaríngea clinicamente significativas; fumantes ou ex-fumantes de pelo menos 20 anos/maço; e portadores de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Deveriam ser retirados do estudo e considerados falhas de tratamento aqueles pacientes que apresentassem uma piora clinicamente significativa da asma, definida por redução ≥ 20% no valor absoluto do VEF₁; redução do melhor valor de PFE matutino ou noturno abaixo do valor crítico de referência (calculado como sendo 70% do maior valor de PFE matutino, medido entre os dias 1 e 7, em dois dias consecutivos) em pelo menos dois dias

consecutivos; aumento significativo do uso do broncodilatador (por exemplo, uso de > 12 jatos de salbutamol ou mais que dois tratamentos com beta-agonistas nebulizados em quaisquer dois dias consecutivos); ou exacerbação clínica que exigisse tratamento de emergência ou tratamento com medicação adicional (além de beta-agonistas inalatórios de curta duração).

Os pacientes elegíveis foram randomizados em dois grupos para receber, durante 60 dias, uma dose noturna de $\approx 400 \mu\text{g}$ de FM IPS. O grupo denominado dose-múltipla utilizou o IPS Asmanex® Twisthaler (440 μg ; Schering-Plough, Kenilworth, NJ, EUA), e o grupo denominado dose-única utilizou um IPS contendo uma cápsula de dose única (Oximax®, 400 μg ; Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica, Rio de Janeiro, Brasil). Cada aplicação do IPS de dose múltipla (dose nominal) liberava $\approx 400 \mu\text{g}$ de FM (dose efetiva), a mesma dose liberada pelo IPS de dose única. Após a consulta de triagem, denominada visita 1 (V1), os pacientes foram avaliados nos dias 7 (V2), 15 (V3), 30 (V4), 45 (V5) e 60 (V6) do estudo.

O objetivo primário deste estudo foi a avaliação de eficácia, através da determinação da diferença no VEF_1 medido entre a consulta basal e as consultas subsequentes, após a terapia com FM IPS, administrado com um IPS de dose múltipla ou com um IPS contendo uma cápsula de dose única. Adicionalmente, foram comparadas, entre os dois grupos de tratamento, as medidas diárias de PFE aferidas pelo medidor de pico de fluxo de uso domiciliar e a avaliação da resposta à terapia feita pelo investigador e pelo próprio paciente. Também foi avaliado o número de aplicações diárias da medicação de resgate (salbutamol) utilizado pelos pacientes ao longo do estudo.

Os objetivos secundários foram a determinação da segurança e da tolerabilidade de ambos os tratamentos pela avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal — teste da cortrosina, com dosagem do cortisol plasmático antes e 60 min após a administração de 250 mg de *adrenocorticotropic hormone* (ACTH, hormônio adrenocorticotrófico) por via intramuscular — exames bioquímicos — hemograma, dosagem de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e creatinina — e análise dos sinais vitais e dos eventos adversos antes e após o tratamento. Todos os pacientes assinaram um

termo de consentimento livre e esclarecido antes de se submeterem a qualquer procedimento do estudo.

A comparação entre as medidas de VEF_1 obtidas em cada visita do estudo nos dois grupos de tratamento foi realizada utilizando-se ANOVA com dois fatores e medidas repetidas complementada pelo teste de Tukey. A diferença entre as medidas das concentrações plasmáticas basais e pós-estímulo obtidas pelo teste da cortrosina, bem como de outras variáveis não paramétricas, foi analisada pela aplicação do teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância foi de 0,05 e o poder estatístico foi acima de 80%.

Resultados

Um total de 97 pacientes foi incluído, dos quais 23 descontinuaram o tratamento primariamente por razões de inelegibilidade (15 pacientes), falha de tratamento (3 pacientes no grupo dose-múltipla e 2 pacientes no grupo dose-única) e perda de seguimento (3 pacientes). Completaram o tratamento (população avaliável) 74 pacientes (40 no grupo dose-única e 34 no grupo dose-múltipla), e todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação foram considerados na análise de tolerabilidade. Os dois grupos de tratamento foram comparáveis na fase basal em relação às características demográficas e relacionadas à asma (Tabela 1).

Tabela 1 – Resumo das características dos pacientes.

Características	Grupo	Grupo
	dose-única (n = 40)	dose-múltipla (n = 34)
Idade, anos ^a	45,5 (18,0-72,0)	46,0 (18,0-78,0)
Sexo M/F, %	35,0/65,0	32,4/67,6
Raça C/N/O, n	29/9/2	23/9/2
Duração dos sintomas, anos ^a	22,5 (1,00-61,0)	22,5 (0,60-71,0)
VEF_1 pré-BD, L ^b	1,97 \pm 0,10	2,12 \pm 0,10
VEF_1 pré-BD, % previsto ^b	67,0 \pm 1,7	70,0 \pm 1,9
VEF_1 pós-BD, L ^b	2,43 \pm 0,1	2,63 \pm 0,2
Incremento do VEF_1 pós-BD, % ^b	24,6 \pm 2,0	25 \pm 1,7

M: masculino; F: feminino; C: caucasóide; N: negroide; O: outras raças; e BD: broncodilatador. ^aValores expressos em mediana (variação). ^bValores expressos em média \pm ep.

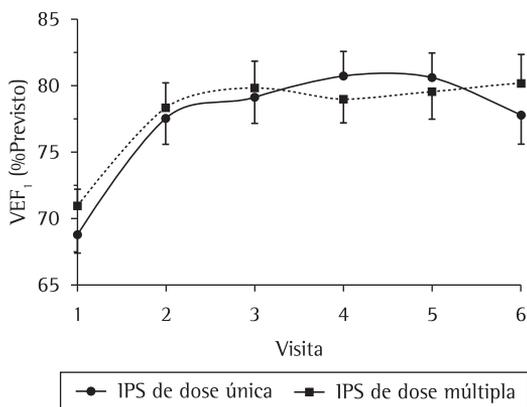


Figura 1 - Valores de VEF_1 , expressos como porcentagem média \pm ep do valor previsto de VEF_1 , em cada uma das visitas do estudo, após a administração de $\approx 400 \mu\text{g}$ de furoato de mometasona com dois inaladores de pó seco (IPS): um de dose múltipla e um contendo uma cápsula de dose única.

Os valores de VEF_1 , expressos como porcentagem média do valor previsto em cada visita do estudo, após a administração de $\approx 400 \mu\text{g}$ de FM IPS, com cada um dos dois IPS, estão demonstrados na Figura 1. Na V6, VEF_1 apresentou um aumento médio de 14% nos dois grupos de tratamento, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. A comparação dos valores basais com os valores nas visitas subsequentes evidenciou uma

diferença estatisticamente significativa entre V1 e todas as visitas subsequentes, tanto no grupo dose-múltipla, quanto no grupo dose-única.

A comparação da frequência do uso de salbutamol entre os grupos não evidenciou diferença significativa, conforme evidenciado pela mediana e pela variação do número de *puffs* utilizados em cada uma das cinco semanas do estudo – grupos dose-única e dose-múltipla, respectivamente: semana 2: 3 (0-28) e 4 (0-28); semana 3: 3 (0-25) e 1 (0-30); semana 4: 2 (0-94) e 4 (0-86); semana 5: 2 (0-64) e 0 (0-72); e semana 6: 2 (0-58) e 1 (0-86).

Os valores de PFE matinais aferidos diariamente pelos pacientes não foram diferentes entre os dois grupos de tratamento (Figura 2).

A avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal não revelou diferenças estatisticamente significantes nas concentrações de cortisol plasmático, basais ou após estímulo com ACTH, entre o período pré e pós-tratamento em nenhum dos dois grupos que receberam FM, demonstrando que a administração desse corticosteroide por qualquer um dos IPS testados não comprometeu a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Figura 3).

Não foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos de tratamento nos exames bioquímicos, nos sinais vitais ou no perfil de

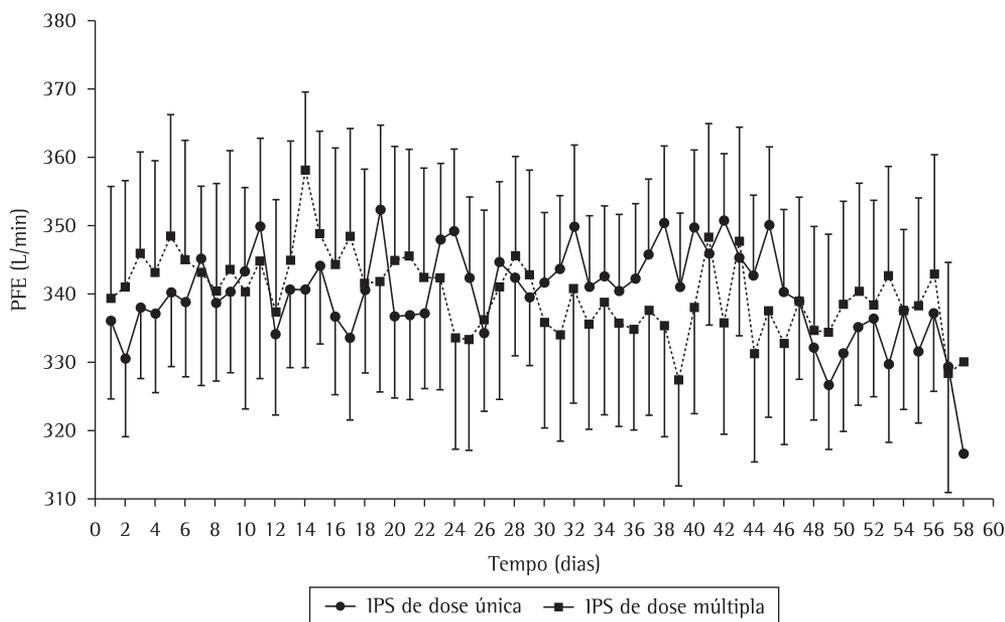


Figura 2 - Alterações no PFE matinal (média \pm ep) durante todo o período de tratamento com $\approx 400 \mu\text{g}$ de furoato de mometasona administrado com dois inaladores de pó seco (IPS): um de dose múltipla e um contendo uma cápsula de dose única.

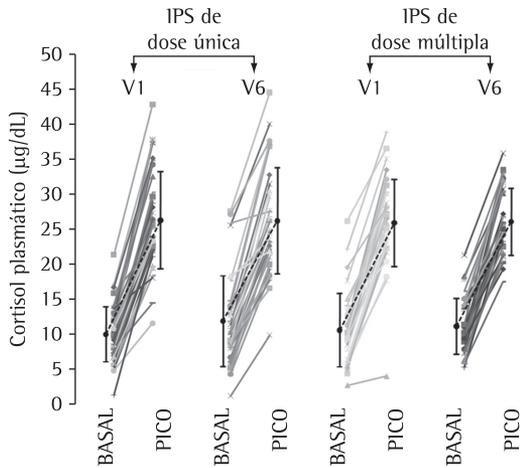


Figura 3 - Média ± dp das concentrações séricas de cortisol antes e após a administração de hormônio adrenocorticotrófico nas visitas 1 (V1, antes do tratamento) e 6 (V6, após o tratamento com ≈ 400 µg de furoato de mometasona administrado com dois inaladores de pó seco [IPS]: um de dose múltipla e um contendo uma cápsula de dose única). As concentrações séricas de cortisol após estímulo com hormônio adrenocorticotrófico estão demonstradas para cada um dos pacientes do estudo.

eventos adversos após os 60 dias de exposição ao FM IPS. Poucos eventos adversos relacionados ao tratamento foram relatados, todos considerados de intensidade leve a moderada, sendo os mais frequentes cefaleia e faringite (44,0% e 8,8% no grupo dose-múltipla e 32,5% e 7,5% no grupo

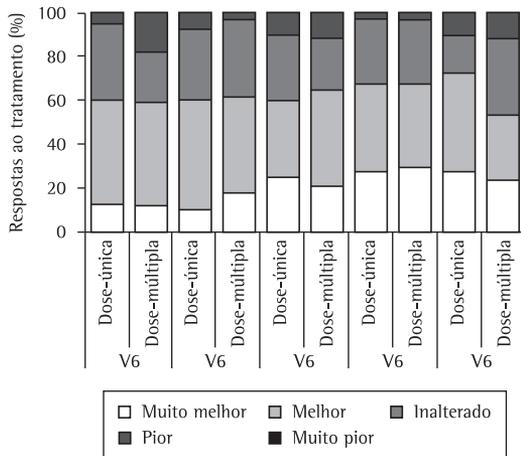


Figura 4 - Avaliação da resposta à terapia feita pelo investigador em cada uma das visitas de seguimento (V2, V3, V4, V5 e V6) em comparação à visita basal para os dois grupos de tratamento (dose-única e dose-múltipla). Os resultados estão expressos em porcentagem de pacientes considerados “bem melhor”, “melhor”, “inalterado”, “pior” ou “muito pior”.

dose-única, respectivamente). Nenhum paciente apresentou candidíase oral.

A avaliação da resposta à terapia feita pelo investigador em cada uma das visitas de seguimento em comparação à visita basal está demonstrada na Figura 4. A porcentagem de pacientes considerados “muito melhor” ou “melhor” entre V2 e V6 foi semelhante entre os dois grupos de tratamento (60,0%, 60,0%, 60,0%, 67,5% e 72,5% no grupo dose-única vs. 58,9%, 61,7%, 64,7%, 67,6% e 52,9% no grupo dose-múltipla, respectivamente). A avaliação da resposta à terapia feita pelo paciente em cada uma das visitas de seguimento, em relação à visita basal, também não diferiu entre os grupos, e as porcentagens de pacientes que se consideraram “muito melhor” ou “melhor” entre V2 e V6 foram, respectivamente, de 70,0%, 75,0%, 70,0%, 67,5% e 80,0% no grupo dose-única vs. 58,8%, 79,4%, 79,4%, 82,4% e 70,6% no grupo dose-múltipla.

Discussão

O presente estudo demonstra que a administração de FM por IPS de dose múltipla e de dose única tem eficácia semelhante em pacientes com asma persistente moderada, o que permite o uso dessa medicação com o sistema disponível no Brasil.

Como limitações do estudo, embora a magnitude do aumento do VEF₁ tenha se refletido na percepção de melhora dos sintomas pelos pacientes, os resultados em conjunto demonstram uma melhora que não foi substancial, o que pode ser decorrente do fato de que a população estudada apresenta asma predominantemente leve ou de que a casuística não tenha tido poder suficiente para revelar diferenças clínicas em pacientes com sintomas discretos. A extensão do estudo por vários meses poderia permitir avaliar outros desfechos, como o número de exacerbações; entretanto, essas ocorreram em frequência semelhante entre os dois grupos e foram incomuns.

O pó seco inalatório de glicocorticoide constitui uma forma farmacêutica eficiente para a terapêutica de pacientes asmáticos e que garante altas concentrações dessa medicação diretamente nas vias aéreas.⁽¹⁾ Para maximizar a vantagem do uso de glicocorticoides inalatórios, é necessário garantir o uso de drogas com alto

índice terapêutico, de fácil administração e de liberação uniforme e reprodutível.

Entre os sistemas de geração de aerossol, os IPS apresentam vantagens, tais como ausência de propelente, maior estabilidade da formulação e menor custo.⁽¹¹⁾ Como para qualquer medicamento inalado, a distribuição adequada e eficiente do glicocorticoide no pulmão depende do tamanho das partículas inaladas. As menores vias aéreas apresentam perímetros internos ≤ 2 mm. Partículas < 1 mm atingem os alvéolos pulmonares e podem ser absorvidas pelos capilares pulmonares, alcançando assim a corrente sanguínea e aumentando a possibilidade de ocorrência de efeitos sistêmicos indesejáveis. Partículas < 5 mm apresentam maior probabilidade de se depositar nos brônquios e bronquíolos, estruturas anatômicas comprometidas pelo processo asmático, em comparação às partículas > 5 mm, que frequentemente se depositam na boca e orofaringe, onde podem causar eventos adversos, tais como a candidíase oral.^(12,13) As partículas que efetivamente irão alcançar os locais de ação terapêutica no pulmão, aquelas de 1-5 mm, compõem o que se denomina a fração respirável.

Estudos *in vitro* que seguem a metodologia de múltiplos pratos (impactador em cascata de Andersen), que simulam as diferentes regiões anatômicas da árvore respiratória, são utilizados como um método fidedigno e reprodutível de mensuração e comparabilidade entre produtos sob a forma de pó seco inalatório, uma vez que, em estudos *in vivo*, a detecção sérica do princípio ativo inalado é dificultada pelas baixas concentrações do mesmo.⁽¹⁴⁾ Os estudos realizados com essa metodologia demonstraram que um IPS de dose única semelhante ao utilizado no presente estudo gerou elevado número de partículas de tamanho pequeno e com baixa dispersão.⁽¹⁵⁾ Fluxos inspiratórios mais elevados são alcançados com IPS de dose única em comparação ao de um IPS de dose múltipla (Turbuhaler), o que pode aumentar a deposição pulmonar.⁽¹⁶⁾ Um grande estudo multicêntrico aberto semelhante ao atual demonstrou resultados equivalentes quando os efeitos da budesonida foram comparados em asmáticos através de IPS de dose única e dose múltipla (Aerolizer e Turbuhaler).⁽¹⁷⁾ Outro estudo demonstrou que a administração de mometasona, 400 μg ao dia, por IPS de dose múltipla, tem eficácia no

combate à asma semelhante à budesonida, 400 μg duas vezes ao dia.⁽¹⁸⁾ Pela semelhança de resultados no presente estudo, pode-se inferir que os resultados com IPS de dose única seriam semelhantes.

A preferência do paciente pelo dispositivo inalatório deve ser considerada, mas essa não foi avaliada no presente estudo. Em um estudo com pacientes portadores de DPOC, encontrou-se uma maior frequência de erros significativos no uso de IPS de dose única.⁽¹⁹⁾

Apesar dessas potenciais limitações, os resultados encontrados permitem concluir que o FM, administrado uma vez ao dia com a utilização do IPS de dose única desenvolvido no Brasil, tem eficácia e segurança comparáveis a sua administração com um IPS de dose múltipla, o que permite o tratamento com menores custos.

Referências

1. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(6):937-44.
2. Biggadike K, Uings I, Farrow SN. Designing corticosteroid drugs for pulmonary selectivity. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(4):352-5.
3. Sharpe M, Jarvis B. Inhaled mometasone furoate: a review of its use in adults and adolescents with persistent asthma. *Drugs.* 2001;61(9):1325-50. Erratum in: *Drugs* 2001;61(11):1544.
4. Berger WE, Milgrom H, Chervinsky P, Noonan M, Weinstein SF, Lutsky BN, et al. Effects of treatment with mometasone furoate dry powder inhaler in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):672-80.
5. Affrime MB, Cuss F, Padhi D, Wirth M, Pai S, Clement RP, et al. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(11):1227-36.
6. Fish JE, Karpel JP, Craig TJ, Bensch GW, Noonan M, Webb DR, et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5):852-60.
7. Bernstein DI, Berkowitz RB, Chervinsky P, Dvorin DJ, Finn AF, Gross GN, et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler. *Respir Med.* 1999;93(9):603-12.
8. Nayak AS, Banov C, Corren J, Feinstein BK, Floreani A, Friedman BF, et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(4):417-24.
9. Kemp JP, Berkowitz RB, Miller SD, Murray JJ, Nolop K, Harrison JE. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma. *J*

- Allergy Clin Immunol. 2000;106(3):485-92.10.
Leiner GC, Abramowitz S, Small MJ, Stenby VB, Lewis WA. Expiratory peak flow rate. Standard values for normal subjects. Use as a clinical test of ventilatory function. Am Rev Respir Dis. 1963;88:644-51.
11. Bosquillon C, Lombry C, Pr at V, Vanbever R. Influence of formulation excipients and physical characteristics of inhalation dry powders on their aerosolization performance. J Control Release. 2001;70(3):329-39.
 12. Vanden Burt JA, Busse WW, Martin RJ, Szeffler SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(6):1209-26.
 13. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J. 2006;28(5):1042-50.
 14. Rudolph G, Kobrich R, Stahlhofen W. Modeling and algebraic formulation of regional aerosol deposition in man. J Aerosol Sci 1990;21(Suppl 1):403-6.
 15. Cri e CP, Meyer T, Petro W, Sommerer K, Zeising P. In vitro comparison of two delivery devices for administering formoterol: Foradil P and formoterol ratiopharm single-dose capsule inhaler. J Aerosol Med. 2006;19(4):466-72.
 16. von Berg A, Kremer HJ, Ellers-Lenz B, Conrad F, Erb K, Maus J, et al. Peak inspiratory flow rates generated through the Novolizer and the Turbuhaler dry powder inhaler devices by children with stable asthma. J Aerosol Med. 2007;20(1):50-8.
 17. Chuchalin AG, Kremer HJ, Metznerauer P, O'Keefe E, Hermann R. Clinical equivalence trial on budesonide delivered either by the Novolizer multidose dry powder inhaler or the Turbuhaler in asthmatic patients. Respiration. 2002;69(6):502-8.
 18. Bousquet J, D'Urzo A, Hebert J, Barraza CH, Boulet LP, Su arez-Chac on R, Harnest U, et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. Eur Respir J. 2000;16(5):808-16.
 19. Wilson DS, Gillion MS, Rees PJ. Use of dry powder inhalers in COPD. Int J Clin Pract. 2007;61(12):2005-8.

Sobre os autores

Carlos Alberto de Castro Pereira

Chefe da Clínica de Pneumologia. Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.

Flávia Fillardo Vianna

Médica Responsável. Ambulatório de Asma, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.

Alberto Cukier

Professor Livre-Docente de Pneumologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Rafael Stelmach

Professor Colaborador. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Júlio César Abreu de Oliveira

Chefe da Clínica de Pneumologia. Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

Erich Vidal Carvalho

Pneumologista. Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

Edimar Pedrosa Gomes

Pneumologista. Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

Suzete Varela Mayo

Pneumologista. Hospital Heliópolis, São Paulo (SP) Brasil.

Ant nio Monteiro da Silva Chibante

Professor Associado. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Cláudia Patrícia Domingues

Farmacêutica. Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.