

CORTICOSTEROIDES UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ASMA BRÔNQUICA

CORTICOSTEROIDS USED IN THE TREATMENT OF ASTHMA BRONCHIAL

JÉSSICA PANERARI¹, SHARIZE BETONI GALENDE^{2*}

1. Acadêmica do curso de Graduação em Farmácia da Uningá; 2. Farmacêutica-Bioquímica, mestre pela Universidade Estadual de Maringá, docente do curso de Graduação em Farmácia da Uningá.

* Rodovia PR 317, 6114, Parque Industrial 200, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87035-510. sharizeg@yahoo.com.br

Recebido em 26/07/2015. Aceito para publicação em 01/09/2015

RESUMO

O presente artigo tem como objetivo geral a realização de uma revisão de literatura acerca da corticoterapia no tratamento de pacientes com asma brônquica. A asma brônquica é uma inflamação crônica das vias respiratórias, a qual, quando não tratada adequadamente ocasiona altos índices de comorbidade em seus portadores. Destaca-se no presente artigo os efeitos secundários mais comuns do uso prolongado de glicocorticoides sintéticos, apontando também as vantagens e redução de efeitos secundários do uso da corticoterapia inalatória quando comparada a corticoterapia sistêmica na profilaxia dos sintomas da doença. Este estudo observou uma melhor relação custo/risco/benefício no uso de corticosteroides inalatórios no tratamento profilático da asma, uma vez que há uma redução dos efeitos secundários em relação à administração sistêmica, porém, podendo surgir efeitos indesejáveis em seu uso prolongado.

PALAVRAS-CHAVE: Corticosteroides, asma brônquica, tratamento.

ABSTRACT

This article has as main objective to conduct a literature review about the corticosteroid therapy in the treatment of patients with bronchial asthma. Asthma is a chronic inflammation of the airways, which when not treated properly causes high rates of comorbidity in their carriers. It highlights in this article the most common side effects of prolonged use of synthetic glucocorticoids, also pointing out the advantages and reduction of side effects of using inhaled corticosteroids compared systemic corticosteroids for the prophylaxis of disease symptoms. This study found a better cost/benefit/risk in the use of inhaled corticosteroids in the prophylactic treatment of asthma, since there is a reduction of side effects compared to systemic administration, however, and there may be side effects in prolonged use.

KEYWORDS: Corticosteroids, bronchial asthma, treatment.

1. INTRODUÇÃO

Os corticosteroides, produzidos naturalmente pelo organismo, foram identificados por Edward Calvin Kendall e Philip Showalter Hench no início do século XX, o que lhes rendeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina no ano de 1950¹. Atualmente, todos os corticosteroides utilizados são obtidos por síntese ou por oxidação microbiológica de esteroides de origem natural, sendo usados amplamente por diversas áreas da medicina como a reumatologia, imunologia, alergologia, dermatologia, dentre outras².

A asma é definida como uma doença inflamatória crônica, a qual desencadeia um quadro de hiperresponsividade brônquica das vias aéreas inferiores, ocasionando sintomas como sibilância, aperto no peito, tosse, dispnéia, principalmente à noite, pela manhã ao despertar ou mediante esforço físico. Ela é colocada como uma doença bastante comum entre as crianças e sua prevalência epidemiológica varia entre regiões ou países².

No tratamento da asma brônquica, os corticosteroides são utilizados por via inalatória e/ou sistêmica, permitindo um controle da sintomatologia e proporcionando melhora na qualidade de vida do paciente³.

Ainda não há cura para a asma, no entanto, os tratamentos disponíveis apresentam um controle eficiente da doença. No entanto, os medicamentos utilizados, principalmente os corticosteroides sistêmicos, podem gerar efeitos secundários indesejáveis⁴, resultando em transtornos como distúrbios no humor, no apetite, anormalidade dos índices glicêmicos em pacientes diabéticos, descontrole da pressão arterial, e distúrbios de imunidade⁵.

Mesmo com os avanços farmacológicos, ainda não existem tratamentos curativos para a asma, e sim tratamentos destinados à melhora da qualidade de vida do indivíduo com asma⁶. Nesse sentido, busca-se na literatura existentes meios de tratamento que apresentem melhor risco/benefício, buscando-se nos corticosteroides

inalatórios boa resposta de tratamento com redução dos efeitos secundários apresentados pelos corticosteroides sistêmicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Buscando levantar dados sobre o tratamento com corticosteroides inalatórios em pacientes com quadro de asma brônquica, constrói-se o presente artigo, o qual corresponde a uma revisão de literatura, através de uma pesquisa descritiva bibliográfica de levantamento, com abordagem quantitativa. O objetivo geral é fazer uma abordagem do uso de corticosteroides no tratamento e manutenção de pacientes com asma brônquica e nos efeitos secundários gerados por esse tratamento, bem como as vantagens em relação ao uso de corticosteroides sistêmicos, principalmente os de uso oral.

As buscas para o levantamento bibliográfico foram realizadas em bases de dados como Scientific Library online (SCIELO), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS-LILACS). Sendo as buscas realizadas através dos indicadores Asma, Tratamento, Corticoide, Corticoterapia, resultando em cento e oitenta artigos, dos quais trinta e um foram utilizados para a construção do presente artigo.

3. DESENVOLVIMENTO

Asma brônquica

A asma brônquica caracteriza-se por uma inflamação crônica das vias respiratórias. Esta enfermidade atinge cerca de 5% da população ocidental adulta e cerca de 10% da população infanto-juvenil⁷. Apesar de ser uma doença que provoca baixo índice de mortalidade em seus portadores, apresenta índices elevados de comorbidade. A principal sintomatologia está ligada a baixa oxigenação, aperto no peito, tosse e secreção, sendo esses episódios geralmente associados à obstrução generalizada, no entanto variável do fluxo pulmonar. As causas da asma estão ligadas a fatores genéticos e ambientais⁸.

O controle da asma pode ser obtido na maioria dos pacientes, dessa forma, os sintomas diurnos e noturnos se tornam incomuns, há baixa frequência no uso de broncodilatadores de alívio, há redução significativa na ocorrência de crises, ausência aos compromissos sociais, como escola e trabalho são reduzidas e a atividade física ocorre com normalidade, assim como a manutenção da função pulmonar. Consequentemente, com o controle da asma é possível se evitar os atendimentos em emergências e as hospitalizações. No entanto, quando esse controle não ocorre a asma pode tornar-se crônica, gerando limitação permanente no fluxo aéreo, desencadeando limitação física e social significativa, podendo ocasionar o óbito do paciente devido a ocorrências mais graves⁹.

A asma é caracterizada por episódios repetitivos de sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, geralmente associados a limitação variável do fluxo de ar, podendo ser reversível de forma espontânea ou mediante tratamento¹⁰. O diagnóstico da asma é feito com base em informações clínicas, testes de função pulmonar e outros exames específicos, podendo a asma ser classificada em atópica e não atópica¹¹.

No caso da asma atópica, o paciente possui histórico familiar da doença e ela está em grande parte dos casos, associada a eczema pulmonar e/ou rinite alérgica, apresentando teste de hipersensibilidade mediada por IgE positivos. Já a asma não tópica apresenta etiologia mais complexa, não tendo relação com alérgenos ou mediação por IgE, sendo incomum a ocorrência de rinite ou eczema associada¹¹.

O tratamento da asma se baseia em quatro componentes: emprego de medidas objetivas de avaliação da função pulmonar e da gravidade da asma; controle ambiental, visando eliminar ou evitar fatores desencadeante de crises; tratamento farmacológico em longo prazo, no tratamento e prevenção das inflamações das vias aéreas; e a educação do paciente, de modo a gerar uma parceria entre paciente, família e médico¹⁰.

Os fatores de risco para desenvolvimento da asma, além da predisposição genética, envolvem também fatores ambientais como exposição à alérgenos inalados como poeira doméstica, fungos, barata. O tabagismo passivo é um importante fator desencadeante da asma, assim como a exposição ao tabaco do feto pelo tabagismo da mãe durante a gravidez. A presença de alergias alimentares também se apresenta como um fator de risco para o desenvolvimento da asma brônquica. As infecções por vírus são as principais desencadeantes dos sintomas de asma durante a infância, pois geram danos ao epitélio respiratório, promovem inflamação e induzem a resposta imune e a hiperresponsividade brônquica¹².

O tratamento farmacológico da asma é conduzido de forma a considerar episódios de crise ou exacerbação e o tratamento de manutenção, tendo como principal objetivo proporcionar suporte médico-terapêutico, educacional e afetivo que sirvam para que as exacerbações não venham a ocasionar atendimentos em serviços de urgência, internações ou até mesmo óbito do paciente.

Corticosteroides: mecanismos de ação

Os corticosteroides são produzidos a partir do colesterol pelo córtex da glândula adrenal, eles são hormônios essenciais à manutenção do organismo, agindo sobre o metabolismo de carboidratos, lipídeos, entre outros. Os corticosteroides são divididos em glicocorticoides e mineralocorticoides. A zona glomerulosa, área mais externa das glândulas adrenais, secretam os mineralocorticoides, principalmente a aldosterona, a zona fasciculada, área intermediária, produz o glicocorticoide cortisol e por fim,

a zona reticular que se encarrega da produção dos hormônios sexuais¹³. São utilizados na medicina, em forma sintética como inibidores de reações inflamatórias ou alérgicas, pois promovem a inibição da produção do precursor da maioria dos mediadores de resposta imunológica e inflamatória, como as prostaglandinas e leucotrienos, podendo ser administrados por via oral, parental ou tópica¹⁴.

Em relação ao mecanismo de ação dos corticosteroides destaca-se que são hormônios esteroides, os quais derivam do metabolismo do colesterol. Sua ação anti-inflamatória se dá devido ao conjunto de alterações nas células que participam do processo inflamatório. Observa-se, após sua administração sistêmica, a diminuição da produção de linfocinas e menocinas inflamatórias, aumento de neutrófilos circulantes e indução de eosinófilos¹⁵.

O mecanismo de ação dos glicocorticoides ocorre em nível celular através da ligação a receptores de alta afinidade existente no citoplasma (*Glucocorticoid Receptor* – GR) e através da capacidade de translocação nuclear do complexo esteroide-receptor (CG-GR) ligam-se ao DNA cromossômico, desencadeando, ou inibindo a transcrição do gene, por transativação ou transrepressão¹⁶. Ou seja, o mecanismo de ação fundamental dos glicocorticoides é a transcrição gênica. Na transativação ocorre a ligação a receptores proteicos específicos do glicocorticoide livre, pois, ele atravessa por difusão passiva a membrana celular da célula-alvo e se direciona ao citoplasma, onde se encontram tais receptores. Enquanto na transrepressão os monômeros de moléculas de glicocorticoides e receptores específicos interagem com fatores de transcrição como proteína ativadora 1 (AP-1) e fator nuclear kB (NF-kB) por interação proteína-proteína e promovem efeito inibitório de suas funções¹⁷.

Aponta-se que *in vitro* e *in vivo* os efeitos dos glicocorticoides podem se evidenciar dentro de trinta minutos, como exemplo, a inibição da liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), porém destacando que a expressão dos efeitos pode durar horas, como a elevação da glicose plasmática, ou dias como a indução da glicose-6-fosfatase¹⁵.

Com relação ao mecanismo de ação dos mineralocorticoides, cita-se que eles são secretados pela zona glomerulosa do córtex das glândulas adrenais, eles influenciam os eletrólitos dos líquidos extracelulares, atuando principalmente sobre o sódio e o potássio. Se apresentando como essenciais ao equilíbrio eletrolítico do organismo, pois a água acompanha o caminho feito pelo sódio no organismo, através da osmose, atuando sobre a estabilização do volume plasmático e dessa forma tendo forte atuação sobre a pressão arterial. Aponta-se ainda que a aldosterona apresenta efeitos relevantes e diretos sobre o sistema nervoso central e sobre o balanço energético. Da mesma forma que os glicocorticoides alteram

a atividade do hipocampo, contribuindo para adaptações do comportamento em resposta a situações de estresse¹⁸.

Efeitos secundários da corticoterapia

Os efeitos secundários da administração de corticosteroides sistêmicos são a obesidade com distribuição peculiar de gordura, favorecendo abdômen, tronco e face, porém poupando as extremidades¹⁹. Observa-se ainda efeitos sobre os músculos, sobre o tecido conjuntivo, sobre o sistema vascular, sobre os rins, sobre os ossos, sobre as respostas inflamatórias e imunes e sobre o sistema nervoso central¹⁶.

Com relação aos tecidos muscular, ósseo, vascular e conjuntivo destacam-se sinais de hipercortisolismo como perda de massa óssea (osteoporose), fraturas vertebrais e necrose dos quadris; perda da integridade do tecido conjuntivo, associada a capilares frágeis, hematomas faciais e pele fina através da qual os vasos sanguíneos podem ser vistos, estrias arroxeadas; catabolismo proteico aumentado, que resulta em atrofia e fraqueza dos músculos do tronco e das extremidades, cicatrização pobre e crescimento prejudicado em crianças; metabolismo de carboidratos anormal ou até mesmo diabetes franco; aumento significativo do colesterol, tanto VLDL e LDL; hipertensão; doença cardiovascular¹⁹. Destaca-se, ainda que o uso prolongado de corticosteroides em crianças pode acarretar atraso no crescimento devido ao efeito direto no esqueleto, na diminuição de absorção de cálcio no intestino e pelo efeito antianabólico e catabólico nas proteínas do tecido periférico²⁰.

A síndrome de Cushing é considerada um distúrbio multissistêmicos no qual distúrbios são provocados no organismo devido ao excesso de cortisol, os principais sintomas são geralmente inespecíficos, como, ganho de peso, fadiga, letargia, depressão, alguns sintomas mais característicos são fraqueza muscular proximal, atrofia cutânea, estrias violáceas, rubor facial, fragilidade capilar e acúmulo central de gordura, que ocorre principalmente, na região das fossas supra-claviculares e na região cervical posterior²¹. Quando se prolonga o hipercortisolismo, ou síndrome de Cushing, ocorrem efeitos sobre o Sistema Nervoso Central como insônia, euforia ou depressão; e alterações nas respostas inflamatórias e imunes como cicatrização e resposta a infecções prejudicadas¹⁹. Aponta-se que as consequências patológicas podem ser produzidas por grandes doses terapêuticas ou longa duração no tratamento com glicocorticoides sintéticos.

A síndrome de Cushing é diagnosticada mediante avaliação clínica e confirmada através de exames laboratoriais, verificando-se a dosagem do principal glicocorticoide da camada fasciculada, o cortisol e a do principal hormônio regulador da função do córtex adrenal, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Ao encontrar um quadro clínico sugestivo de síndrome de Cushing e me-

diante a confirmação por exames laboratoriais do hiper-cortisolismo, os níveis plasmáticos basais de ACTH devem ser determinados para diferenciar as causas ACTH-dependentes das ACTH-independentes²².

Aponta-se que para o controle dos níveis de cortisol no organismo o teste que apresenta maior sensibilidade de detecção é a dosagem do cortisol na urina de 24 horas ou o teste de estimulação com o ACTH, pois a medida do cortisol sérico tem baixa sensibilidade²³.

Com relação aos corticosteroides inalatórios, os efeitos secundários apresentados, geralmente, são locais, principalmente na mucosa perioral, sendo a candidíase oral ou esofágica a mais comum, com ocorrência em cerca de 5% dos pacientes em tratamento prolongado. Pode ainda ocorrer disfonia, tosse frequente, ou raramente, hipertrofia da língua, a qual é revertida com a suspensão da medicação².

A higiene bucal após a utilização dos corticosteroides inalatórios contribui para a redução de incidência de eventos adversos na região bucal, evitando principalmente a candidíase. Porém, é necessária uma correta avaliação clínica considerando a relação entre risco e benefício, para que se consiga alcançar uma menor dose de manutenção a qual deve se mostrar compatível com o melhor nível de controle da doença²⁴.

Corticoterapia no tratamento da asma brônquica

Na abordagem clínica considera-se que a asma tanto pode se apresentar de forma leve e apenas em alguns episódios, como também em forma grave, e com sintomas persistentes, o que gera um índice elevado de comorbidade em seus portadores. Nas formas graves recomenda-se o início imediato do uso de corticosteroides sistêmicos. No entanto, quando não se tem um diagnóstico inicial de alterações óbvias na função pulmonar costuma-se prescrever repetidos cursos de medicação beta-2 agonista, o que pode gerar uma consequente deterioração das funções pulmonares pelo fato de o paciente apresentar sintomas compatíveis com a asma durante meses ou anos sem ser medicado corretamente²⁵.

Nesse contexto, vários estudos têm fornecido resultados relevantes para o tratamento de asma brônquica, ainda que em sua forma leve, como sendo uma doença basicamente inflamatória, sugerido assim, a utilização de corticosteroides inalatórios cada vez mais precocemente, pois ainda não foi completamente determinada a relação entre inflamação e alterações da função respiratória com a hiperresponsividade brônquica, devido a casos de ocorrência de hiperresponsividade sem a presença de sinais inflamatórios⁹.

Vários estudos apontam para o tratamento de asma brônquica grave através corticoterapia inalatória e sistêmica, necessária ao controle imediato ou profilático da doença, pois, a corticoterapia inalatória é bem estabele-

cida e usada como um meio rápido de redução do quadro sintomático devido à redução da inflamação gerando melhora da função pulmonar em poucos dias ou semanas, resultando também em modificação da hiperresponsividade no decorrer de meses²⁶.

O ajuste da dose mínima deve ser periódico e está relacionado a gravidade do quadro apresentado, ressaltando a necessidade de associação de medidas de prevenção de efeitos secundários como a osteoporose, através de uso de bifosfonatos, exercícios físicos regulares e dieta com suplementação cálcica e de vitamina D¹⁴. Além de tais medidas, recomenda-se a realização regular dos níveis glicêmicos e da pressão arterial, a avaliação de complicações gastrointestinais como o refluxo esofágico, e a avaliação de complicações oftalmológicas²⁷.

Ainda que inicialmente os corticosteroides inalatórios tenham sido introduzidos no tratamento da asma como objetivo de redução do emprego de corticoterapia sistêmica, dado seus efeitos colaterais, o uso destes fármacos tem se expandido de forma significativa. Na atualidade, os corticosteroides inalatórios são considerados essenciais ao tratamento de pacientes com sintomas de asma persistentes. E o emprego dessas medicações por via inalatória é reconhecido por manuais de tratamento, os quais são resultado de diversos consensos internacionais, sendo indicada a introdução de tratamento anti-inflamatório em indivíduos que necessitam de uso regular de medicação beta-2-agonista associado ou não a presença de sintomas persistentes²⁵.

O uso da corticoterapia inalatória no tratamento da asma brônquica tem sido cada vez mais considerado no manejo e prevenção de asma moderada e persistente apresentando bons resultados². O uso dos corticosteroides inalatórios oferece melhor relação custo/risco/benefício no tratamento profilático da asma persistente, sendo seu uso associado à redução da mortalidade e das hospitalizações por asma. A terapia inalatória com corticosteroides na asma é possibilitada pela introdução de agentes capazes de reunir máxima potência tópica e mínima biodisponibilidade sistêmica, sendo, tais características alcançadas a partir de agentes lipossolúveis de alta afinidade ao receptor e rápida inativação na primeira passagem pelo fígado, após absorção sistêmica. Imediatamente após o uso do corticosteroide inalatório, parte do fármaco se deposita na orofaringe sendo deglutida e absorvida. Dessa forma, a biodisponibilidade sistêmica total resulta da soma das frações absorvidas do pulmão, do trato digestivo e da mucosa oral²³.

É importante considerar que a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pelos corticosteroides tem relação direta com as doses administradas, duração do tratamento, via de administração e formulação do medicamento utilizado. Destaca-se a não existência de efeito supressor considerável na administração de doses de corticosteroide inalatório, de até 1.500 mcg/dia em a-

dultos e de até 400 mcg/dia em crianças, apontando-se que tais dados podem variar quando há combinação de tratamento com outros corticosteroides orais²⁸.

É relevante considerar que ao iniciar a substituição dos corticosteroides orais por inalatórios em pacientes em uso crônico, que a suspensão gradual das doses orais deve ser cuidadosa, devido a lenta recuperação adrenal a qual pode se estender até por três anos²⁹. Observa-se ainda, que apesar da redução dos efeitos secundários em relação aos corticosteroides sistêmicos, os inalatórios também podem gerar efeitos secundários, principalmente no uso em longo prazo, como interferência no eixo hipófise-suprarrenal, no ganho de peso, metabolização da glicose, na constituição óssea, ocorrência de catarata, adelgaçamento da pele, hipertensão arterial e retardo no crescimento, no entanto, como já citado, a ocorrência desses efeitos é menor se comparada ao uso de corticosteroides sistêmicos³⁰.

A administração em cursos rápidos de corticoterapia oral ou parenteral apenas no tratamento das crises agudas e/ou graves de asma passou a ser bem mais frequente. Pois, com a introdução do uso dos corticosteroides inalatórios se possibilitou a redução do uso prolongado de corticosteroides sistêmicos, facilitando a retirada da corticoterapia oral, a qual deve ser feita em duas ou três semanas, para que se evite os efeitos colaterais indesejáveis da supressão da produção do cortisol pelo organismo. Observou-se bons resultados na administração prolongada de corticosteroides inalados como a inibição das fases imediata e tardia da doença, após o desencadeamento com alérgenos, e ainda a diminuição da hiperresponsividade brônquica à histamina e metacolina³¹.

Nesse sentido, os corticosteroides inalatórios correspondem ao tratamento estabelecido e preconizado como droga de primeira linha no tratamento da asma. Seus resultados positivos estão associados a sua alta potência local combinada com baixa biodisponibilidade sistêmica, permitindo a redução de outras drogas principalmente os corticosteroides orais. Diversos estudos clínicos com os corticosteroides inalatórios comparam o uso de baixas doses (400 µg/dia) e altas doses (800 a 2.000 µg/dia) de corticosteroides inalatórios. Alguns estudos de curta duração demonstraram benefício com a utilização de altas doses e outros não, sendo que nos estudos prolongados tem se evidenciado os benefícios dos corticosteroides inalatórios³⁰.

Os principais corticosteroides inalatórios disponíveis no mercado brasileiro e amplamente utilizados no tratamento da asma brônquica são: Dipropionato de beclometasona (Beclosol[®], Clenil F[®]); Flunisolida (Flunitec[®]); Fluticasona (Flixotide[®]); Budesonida (Pulmocort[®]). Aponta-se que tais fármacos disponíveis no mercado apresentam eficácia semelhante, ou seja, atingem máxima resposta clínica em curvas de relação de dose de medicamento com a resposta do organismo, no entanto, com

doses diferentes pois cada formulação apresenta características farmacológicas próprias, ainda que semelhantes³¹.

Um fator importante que acaba por gerar uma redução na adesão a corticoterapia inalatória, são os eventos adversos que ocorrem principalmente na orofaringe. Tais eventos geralmente incluem garganta seca, pigarros, e sensação constante de sede e com menor frequência também, dor ou desconforto na garganta e disfonia. Aponta-se que cerca de 80% dos pacientes tem a ocorrência de pelo menos um evento adverso relacionado ao uso dos corticosteroides inalatórios. Nesse sentido, se torna relevante a boa orientação do paciente quanto à necessidade de dar continuidade ao tratamento, uma vez que mediante o abandono a morbidade e a gravidade da asma são elevadas²².

4. CONCLUSÃO

Apesar de ainda não ter sido descoberta a cura para a asma brônquica, medidas profiláticas e tratamentos farmacológicos colaboram para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e na redução da comorbidade ocasionada por tal doença. Aponta-se o uso eficaz de corticosteroides sintéticos, sistêmicos e inalatórios, no tratamento da asma, tanto em casos agudos quanto crônicos. No entanto, observou-se diversos efeitos secundários que podem ser desencadeados pelo excesso de cortisol em decorrência desses tratamentos.

Este estudo apontou uma melhor relação custo/risco/benefício no uso de corticosteroides inalatórios no tratamento profilático da asma, uma vez que há uma redução dos efeitos secundários em relação a administração sistêmica, porém, podendo surgir tais efeitos em seu uso prolongado. Assim é necessária a correta orientação dos pacientes para que haja uma maior adesão do tratamento, uma vez que, a presença de eventos adversos como, sensação de sede, garganta seca e pigarros podem levar ao abandono do tratamento, o que contribui para o aumento da comorbidade gerada pela asma brônquica.

Destaca-se como principal dificuldade encontrada na elaboração do presente estudo, a pouca existência de estudos clínicos e de caso abordando os efeitos secundários do uso prolongado ou em altas doses de corticosteroides inalatórios. Abrindo-se, assim, precedentes para pesquisas mais aprofundadas nessa área.

REFERÊNCIAS

- [1] Herder WW. Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocr Connect.* 2014 Sep; 3(3):R94-R104. doi: 10.1530/EC-14-0070.
- [2] Arend E, Fische, GB, Mocelin H, Medeiros L. Corticóide inalatório: efeitos no crescimento e na supressão adrenal. *J. bras. pneumol.* [online]. 2005; 31(4):341-9. ISSN 1806-3756

- [3] Meireles CG, Lima JTS, Spósito PA. Tratamento medicamentoso da asma em crianças e suas principais reações adversas. *Rev. Bras. Farm. Ed.* 2013; 94(2):102-8.
- [4] Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- [5] Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *As bases Farmacológicas da terapêutica.* 10.ed. Rio de Janeiro: Editora McGrawhill. 2007.
- [6] Korta M J, Valverde M J, Praena CM, FIGUEROLA MJ, Rodríguez FCR, Rueda E S. Therapeutic education in asthma management [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66(5):496-517.
- [7] Fasciglione MP, Castaneiras CE. El componente educativo en el abordaje integral del asma bronquial. *J. bras. pneumol.*, São Paulo. 2010; 36(2):252-9.
- [8] Gina- Global Initiative For Asthma . Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services; 2008 [cited 2008 Nov 26]. Estrategia Global para la Prevención y Manejo del Asma. 2006.
- [9] Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF., Sorkness CA. Classifying Asthma Severity in Children. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004; 170.
- [10] Leite M, *et al.* Avaliação do questionário de controle da asma validado para uso no Brasil. *J. bras. pneumol.* [online]. 2008; 34(10):756-63. ISSN 1806-3756.
- [11] Vianna EO. Asma brônquica: o presente e o futuro. *Medicina, Ribeirão Preto, abr./jun.* 1998. 31:229-40.
- [12] Alvim CG; Andrade CR. Asma na criança e no adolescente: diagnóstico, classificação e tratamento. Grupo de Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FM/UFGM 2013.
- [13] Bavaresco L; Bernardi A; Battastini AMO. Glicocorticóides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. *Infarma.* 2005; 17(7/9).
- [14] Faria E. Opções terapêuticas na Asma grave. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2006; 29(6):06/29-06/256.
- [15] Fernandes AM; Valera FCP; Anselmo-Lima WT. Mecanismos de ação dos corticosteróides na polipose rinossinusal. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2008; 74(2):0034-7299.
- [16] Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:31-5.
- [17] Schimmer BP, Parker KL. Hormônio adrenocoticotrófico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais hormonais. In: Goodman & Gilman's. (eds): *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 11ª ed, 2010; 1433-57.
- [18] Fernandes-Rosa FL, Antonini SRR. Resistência aos Mineralocorticóides: Pseudo-hipoaldosteronismo Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/3
- [19] Genuth SM. Supra-renais. In: BERNE, R. M., LEVY, M. N. *Fisiologia.* 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 51: 877-95.
- [20] Valente O, Atallah AN. Efeitos Metabólicos e Manuseio Clínico de Corticosteróides. In: Prado, F C; Valle, J R; Ramos, J A. (orgs.). *Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento.* São Paulo; Artes Médicas; 2012; 1454:1710-12.
- [21] Rollin GAFS. Diagnóstico diferencial da Doença de Cushing ou Pseudo-Cushing. (Tese de Doutorado). Orientador CZEPIELEWSKI, MA. UFRGS, Porto Alegre, 2008.
- [22] Castro M, Moreira AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(1).
- [23] SBPT- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia- III Consenso Brasileiro No Manejo Da Asma. Capítulo III - tratamento. *J. Pneumologia* [online]. 2002; 28(suppl.1):9-21. ISSN 1678-4642.
- [24] Pinto CR; Almeida NR; Marques TS; Yamamura LLL; Costa LA; Souza-Machado A. Eventos adversos locais associados ao uso de corticosteróides inalatórios em pacientes com asma moderada ou grave. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2013; 39(4).
- [25] Sano, F; Solé D, Naspitz CK. Intervenção precoce com corticoterapia inalatória no tratamento da asma. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2000; 23(3):124-9.
- [26] Alvim C, Nunes S, Fernandes S, Camargos P, Fontes MJ. Corticoide oral e inalatório para tratamento de sibilância no primeiro ano de vida. *J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre.* 2011; 87(4):314-18.
- [27] Corrigan CJ, Shiner RJ, Shakur BH, Ind PW. Methotrexate therapy of oral corticosteroid-dependent asthmatics reduces serum immunoglobulins: correlation with clinical response to therapy. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35:579-84
- [28] Lipworth RJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 10:941-55
- [29] Cumming RG, Mitchell DJ, Leedsee SR. Use de inhaled corticosteroids and risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337:8-140.
- [30] Arend E. Efeitos do corticosteroide inalatório no crescimento e peso de crianças asmáticas. Dissertação de Mestrado. UFRGS: Porto Alegre- RS. 2005
- [31] Chong-Neto HJ, Rosário CS, Rosário NA. Corticosteróides intranasais. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2010; 33(2).