



Sociedade Brasileira de Pediatria

Núcleo Gerencial do Departamento Científico de Pneumologia da SBP

Maria de Fátima B. Pombo March (RJ)

Paulo Augusto M. Camargos (MG)

Helena Mocelin (RS)

Sérgio Luís Amantéa (RS)

Joaquim Carlos Rodrigues (SP)

José Rubim de Moura (MG)

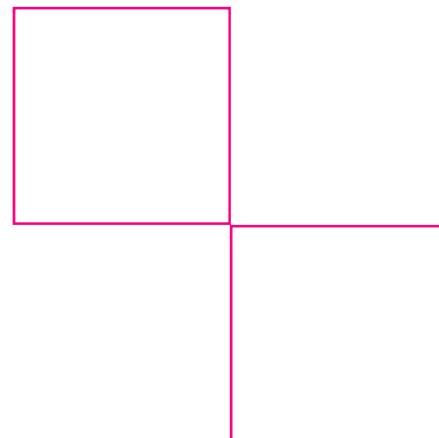
Neiva Damasceno (SP)

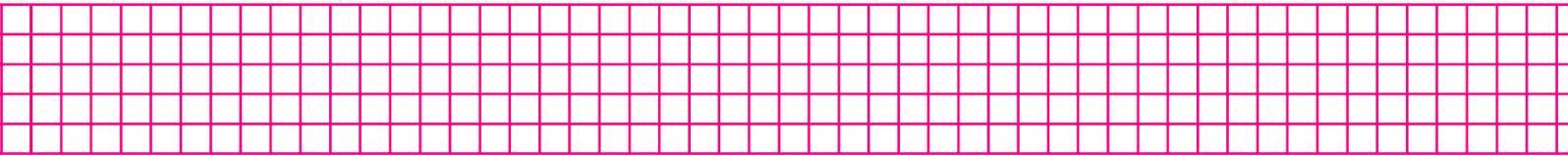
Regina Terse Ramos (BA)

Clemax Couto Sant'Anna (RJ)

ASMA PEDIÁTRICA

Corticoterapia
na asma infantil –
Mitos e fatos





Helena Mocelin

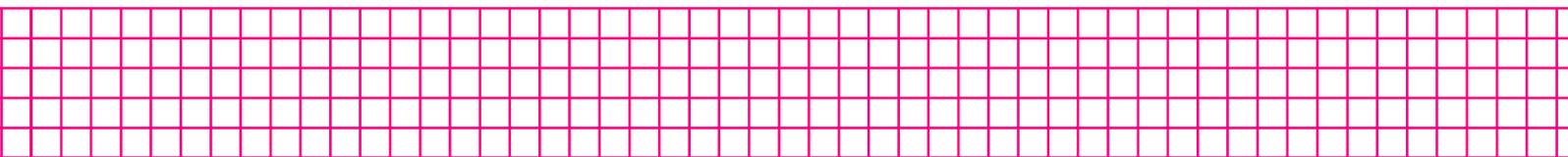
*Médica Pediatra Especializada em Pneumologia Pediátrica
Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Doutoranda em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Clemax Couto Sant'Anna

*Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro
Presidente do Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria
Membro do Núcleo Gerencial do Departamento Científico de Pneumologia da SBP*

Endereço para correspondência:

Rua Cel. Bordini, 830/509
Moinhos de Vento – Porto Alegre, RS
E-mail: hmocelin@terra.com.br



APRESENTAÇÃO

Asma, inflamação e conhecimento

A última década do século XX ficará registrada como um dos períodos mais revolucionários no tratamento da asma em todo o mundo. Os conhecimentos que vinham se acumulando sobre o processo inflamatório na asma eclodiram com a compreensão do papel preponderante dos corticosteróides nessa doença, tanto nas crises quanto na profilaxia. Outro aspecto que foi sendo incorporado pouco a pouco é o uso dos corticóides inalados. O conhecimento científico paulatinamente evidenciou as características da asma como doença inflamatória crônica e, por analogia com as doenças reumatológicas, ficou patente a necessidade de uso dos antiinflamatórios a longo prazo nos indivíduos asmáticos, e os corticóides mostraram-se valiosos, muito mais que outras categorias de antiinflamatórios.

Todas essas mudanças no conhecimento científico alcançadas nos países desenvolvidos foi trazida aos países em desenvolvimento com a fantástica rapidez da comunicação internáutica que se consolidou também na década de 1990. Estabeleceram-se consensos internacionais e regionais. Nos últimos cinco anos, tivemos três em nosso país, que acompanharam a velocidade das inúmeras publicações sobre asma na literatura.

Uma das limitações ainda vividas nos países do Terceiro Mundo em relação ao amplo emprego dos corticóides, sobretudo os inalados, é o custo elevado, e a outra é o grande receio dos profissionais de saúde e da população leiga em utilizá-los. Muitas crenças e mitos nesse sentido são discutidos no presente fascículo. À medida que novos trabalhos são publicados, que as ferramentas metodológicas modernas, como a Medicina Baseada em Evidências e as revisões sistemáticas da literatura, vão se desenvolvendo, se firmando e desfazendo conceitos, o tratamento da asma se atualiza. Graças à maior democratização da informação, pediatras, clínicos e outros profissionais de saúde são capazes de se reciclar e oferecer melhores oportunidades terapêuticas a seus pacientes.

As crianças com asma dos países em desenvolvimento têm se beneficiado dessa mudança radical de atitude diante da doença que estamos discutindo. Se em nível individual as questões econômicas limitam o emprego de algumas drogas para controle da enfermidade, em nível coletivo os programas de controle de asma mostram que a profilaxia da doença, na qual o papel dos corticóides inalados é destacado, são de grande impacto econômico e de redução de sofrimento dos pacientes. No Brasil, cidades que implantaram programas de controle de asma lograram redução de cerca de 70% das internações de crianças e mais de 84% nos atendimentos de emergência.

Por que, como e quando usar corticóides na asma é a discussão trazida para esta obra. É mais uma oportunidade de se estudar o tema, conhecer mais e ajudar crianças e jovens a viver melhor.

Clemax Couto Sant'Anna

Corticoterapia na asma infantil – Mitos e fatos

INTRODUÇÃO

A asma é doença freqüente na infância e a maioria das crianças asmáticas apresenta o início dos sintomas antes dos 2 anos de idade. O tratamento é direcionado para o controle das manifestações clínicas e também para a prevenção de alterações estruturais que podem levar à obstrução permanente da via aérea.

Cada vez mais tem-se discutido o manejo da asma infantil, principalmente sobre a necessidade de se reconhecer precocemente a doença e de identificar o tratamento mais efetivo e seguro para o seu controle a curto e longo prazos. Como a inflamação da via aérea é a alteração patológica da asma, a terapia antiinflamatória é fundamental para o manejo da doença. Os corticóides orais têm potente efeito antiinflamatório na asma, mas com o uso a

longo prazo aumentam a possibilidade de efeitos colaterais, como supressão adrenal, retardo do crescimento e reabsorção óssea. A constatação de efeitos indesejáveis com o uso dos corticóides sistêmicos induziu o desenvolvimento de preparações tópicas que podem ser liberadas diretamente no local da inflamação, onde exercem bom efeito antiinflamatório, com menos efeitos colaterais.

Atualmente, os corticóides inalatórios (CI) são recomendados como droga de primeira linha na terapia profilática da asma persistente em crianças. Quando utilizados na fase inicial da doença, os CI parecem prevenir a remodelagem brônquica (deposição de colágeno e espessamento da membrana basal) e a obstrução irreversível da via aérea, que se desenvolve devido ao controle inadequado da inflamação.

OS CORTICÓIDES MODIFICAM O CURSO DA ASMA E, QUANDO USADOS CORRETAMENTE, OS EFEITOS INDESEJÁVEIS SÃO MÍNIMOS.

Como a asma requer tratamento a longo prazo, um ponto crítico no manejo da doença da asma em pacientes pediátricos é o balanço entre a eficácia e a segurança da intervenção.

Esta revisão se propõe a abordar alguns aspectos relacionados ao uso de corticóides no tratamento da asma pediátrica que muitas vezes ainda causam dúvidas quanto à utilização do corticóide, além de apresentar os achados mais consistentes encontrados na literatura, até o momento, sobre cada situação.

1. CORTICÓIDE SISTÊMICO VERSUS ASMA

1.1. Crise asmática

A crise de asma é causa frequente de consultas em emergência e de hospitalizações. Aproximadamente 15% a 25% dos pacientes que são atendidos em serviços de emergência poderão necessitar de admissão hospitalar e, daqueles que após tratamento com sucesso recebem alta da sala de emergência, 10% a 20% poderão ter nova crise nas duas semanas seguintes. É consenso que os broncodilatadores (β -agonistas: salbutamol, fenoterol) e medicações antiinflamatórias (corticóides sistêmicos) são as drogas de primeira li-

nha para o tratamento da crise asmática. Os β -agonistas são utilizados para promover o alívio rápido dos sintomas, enquanto os corticóides são usados para conter a inflamação da via aérea e acelerar a resolução da exacerbação da asma.

Quando há sinais de deterioração do controle da asma, o início da terapia apropriada o mais precocemente possível é muito importante para o sucesso do manejo da exacerbação.

1.2. Corticóides sistêmicos

No tratamento da asma infantil o papel dos corticóides sistêmicos, administrados por via oral ou parenteral, é limitado ao tratamento das exacerbações. A prednisona e a prednisolona são os corticóides sistêmicos mais utilizados, pois, por terem meia-vida intermediária, provocam menos efeitos colaterais. Os glicocorticóides sistêmicos aumentam a velocidade de resolução da exacerbação e devem ser considerados no manejo de todas as exacerbações, exceto em crises leves. Devem ser usados especialmente se:

- há falha na melhora com o uso de β_2 inalado de ação rápida;
- a exacerbação ocorreu em paciente já em uso do corticóide oral;
- a exacerbação prévia necessitou de corticóide oral;

- há história prévia de internação por asma.

1.2.1. Corticóide parenteral versus corticóide oral para tratamento da crise

A prednisona e a prednisolona são drogas absorvidas de forma rápida e completa pelo trato gastrointestinal, com uma biodisponibilidade oral muito boa. Apesar disso, a maioria dos consensos recomenda o uso de metilprednisolona para o tratamento da asma aguda grave em sala de emergência, mesmo que a maioria das crises de asma possa ser tratada adequadamente com prednisona oral (1 a 2 mg/kg/dia ou seu equivalente). Embora o desenvolvimento da ação dessas drogas ocorra após 4 a 6 horas, elas são importantes no tratamento das crises moderadas e graves, porque previnem a progressão da exacerbação, diminuem a necessidade de visitas à emergência e de hospitalização, previnem a recorrência precoce da crise após o tratamento na emergência e reduzem a morbidade da doença. A administração por via endovenosa pode ser considerada se o acesso venoso for necessário ou se houver diminuição da absorção intestinal. **Os corticóides administrados por via oral são tão efetivos quanto os administrados por via intra-**

venosa, devendo ser preferidos por usar uma via menos invasiva e ter menor custo. Se ocorrerem vômitos após a ingestão da medicação, a dose pode ser repetida.

Não existem dados consistentes sobre o tempo de uso adequado da prednisolona oral para tratamento da crise, embora em crianças cursos de 3 a 5 dias sejam considerados adequados. Há evidências atuais de que não há benefício na redução gradual da dose no uso a curto prazo ou por várias semanas.

1.2.2. Manejo da crise no hospital

No caso de uma exacerbação grave de asma que coloque em risco a vida da criança, é mais seguro o tratamento em nível hospitalar ou em sala de emergência.

1.2.3. Corticóide sistêmico após a alta da emergência

Um curso curto de corticóide no tratamento da crise asmática aguda reduz significativamente o número de reagudizações e diminui a necessidade de β_2 -agonistas sem um aparente aumento nos efeitos colaterais.

2. CORTICÓIDES INALATÓRIOS

Desde a introdução dos corticóides inalatórios na prática clínica,

no início da década de 1970, este tem sido o padrão áureo para a prevenção da asma em adultos e crianças.

Para o tratamento da via aérea inflamada, dá-se preferência ao uso de corticóides na forma inalatória. Esta preferência ocorre devido à disponibilidade de corticóides tópicos de boa potência, que são muito efetivos e têm menos efeitos colaterais indesejáveis do que os corticóides administrados na forma sistêmica. Em um estudo realizado por Toogood, que comparou doses de equivalência clínica de corticóide oral e inalatório, observou-se que em pacientes com asma moderada a grave os corticóides inalatórios são tão efetivos quanto doses muito mais altas de corticóide oral, mas com risco bem menor de efeitos colaterais sistêmicos.

Os CI reduzem a sintomatologia decorrente da asma e os marcadores de inflamação da via aérea. Tem-se demonstrado também que são efetivos em aumentar a função pulmonar, em reduzir a hiper-responsividade brônquica, incluindo broncospasmo induzido por exercício, em permitir períodos longos livres de sintomas e em prevenir exacerbações e internações por asma em crianças. A intervenção precoce com CI pode preservar a função pulmonar e

prevenir a obstrução irreversível da via aérea, a remodelagem e a hiper-responsividade brônquica.

Uma das vantagens do uso do corticóide inalatório relaciona-se à diminuição da necessidade de corticóide sistêmico de resgate. Entretanto, a possibilidade de aparecimento de efeitos colaterais com o uso a longo prazo ainda é uma grande preocupação, principalmente em crianças de baixa faixa etária.

Os CI são os fármacos que oferecem melhor relação custo-benefício e risco-benefício para o controle da asma, sendo os fármacos de escolha no tratamento de manutenção dos pacientes com asma persistente.

2.1. Efeitos clínicos

Os CI disponíveis e aprovados para uso em crianças são beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona e triancinolona. Todos estes agentes têm efetividade comprovada e melhor perfil de segurança quando comparados com os corticóides orais. Entretanto, existem diferenças importantes entre as moléculas que confundem a comparação micrograma por micrograma e afetam a relação entre efeitos sistêmicos terapêuticos e efeitos indesejáveis (**Quadro 1**). Por exemplo, as potências das preparações de CI variam amplamente.

Quadro 1
Farmacocinética dos corticóides inalatórios

Droga	Meia-vida plasmática (h)	% de dose ativa após metabolismo de primeira passagem	Afinidade relativa de ligação ao receptor de glicocorticóide	Volume de distribuição (l/kg)	Clearance (l/kg)	Comparação da potência tópica entre os CI
Fluticasona	3,7-14,4	< 1	2,3	3,7-8,9	0,9-1,3	1.200
Budesonida	2,3-2,9	6-13	1	2,7-4,3	0,9-1,4	980
Beclometasona	0,1/6,5	*	0,4/1,1	*	*	600
Triancinolona	1,5	22	0,5	2,1	1,2	330
Flunisolida	1,6	21	0,2	1,8	1	330

Pedersen e O'Byrne. (*) dados não publicados

Quando avaliadas de acordo com a afinidade de ligação com o receptor de glicocorticóide, a potência tópica relativa dos CI é a seguinte: fluticasona > budesonida > beclometasona > triancinolona > flunisolida.

Há também diferenças na farmacocinética dos corticóides que podem afetar o seu perfil de segurança. Por exemplo, existem diferenças entre as drogas em relação ao grau de absorção e de inativação pelo metabolismo hepático. Após a administração oral, estima-se que a porcentagem da droga disponível sistemicamente seja menor que 1% para fluticasona, 10,6% para triancinolona, 11% para budesonida, 21% para fluticasona e 41% para beclometasona. Assim, a

droga disponível na circulação depende da absorção intestinal e do metabolismo de primeira passagem da droga pelo fígado. Dois outros atributos importantes da droga – potência e lipossolubilidade – têm efeito significativo na comparação terapêutica micrograma por micrograma e na determinação de doses clinicamente equivalentes de vários CI.

A concentração sistêmica de corticóide inalatório é a soma do que é absorvido topicamente pelo pulmão mais o que é absorvido pelo trato digestivo e vai para a circulação após inativação hepática. A biodisponibilidade sistêmica dos corticóides ocorre por meio da fração inalada de CI que chega à via aérea (20%) ou por deglutição (80% dos

CI liberados depositam-se na orofaringe e são deglutidos). Os CI deglutidos são absorvidos no trato digestivo e sofrem inativação hepática de primeira passagem. Em relação a fluticasona e mometasona, aproximadamente 99% da droga é inativada no fígado, ao passo que, em relação a budesonida e triancinolona, 90% e 80% a 90%, respectivamente, são inativados pelo metabolismo hepático.

A droga que atinge a via aérea terminal exerce um importante efeito antiinflamatório antes de ser virtualmente absorvida, por completo, pela circulação. Desse modo, o mais importante fator que distingue os CI em termos de balanço entre o efeito terapêutico desejado no pulmão *versus* os

efeitos sistêmicos não desejados é a biodisponibilidade da droga deglutida. Esse fator pode ser especificamente relevante em crianças menores em virtude de maior proporção da droga que elas podem deglutir.

Existem diferenças importantes entre os CI, como afinidade de ligação com o receptor do corticosteróide e lipossolubilidade. Teoricamente esses fatores são proporcionais à potência e podem ser balanceados com a diminuição para uma menor dose efetiva. Adicionalmente, a absorção dos CI deglutidos pode ser minimizada por selecionar um corticóide inalatório com melhor inativação hepática.

A gravidade da doença também pode afetar a relação entre efeitos terapêuticos e sistêmicos. A observação de que doses de CI que causam supressão do crescimento em crianças com asma leve e moderada não causam supressão quando administradas em pacientes com asma grave sugere maior deposição e absorção da droga nas vias aéreas menos obstruídas.

2.2. Efeitos clínicos em pré-escolares e lactentes

Por questões de segurança, deverá ser usada a menor dose de corticóide inalatório necessária para manter o controle da asma. Embora o número de estudos controlados

em pré-escolares e lactentes não seja tão grande em comparação ao de escolares, nota-se um aumento destes ensaios clínicos controlados por placebo nessas faixas etárias. Os resultados desses estudos demonstram que, em crianças pré-escolares, benefícios similares aos de escolares podem ser alcançados, como, por exemplo, melhora dos sintomas pulmonares e redução da hiper-responsividade da via aérea, diminuição da necessidade de broncodilatador de resgate e corticóides orais. A sibilância induzida por vírus, que é comum nessa faixa etária, também pode ser modificada pelo uso de CI, porém, em pequena extensão, até porque alguns estudos não têm conseguido demonstrar tal benefício. Um problema encontrado no tratamento de lactentes é que, na situação clínica diária, é impossível a diferenciação entre crianças com sibilância recorrente que têm asma e aquelas sofrendo de sibilância recorrente induzida por vírus.

2.3. Metas e medidas de desfecho do tratamento

As metas para o uso de corticóides no tratamento da asma são similares às aquelas utilizadas para outras classes de medicações e podem ser avaliadas de forma simplista em dois pontos. Primeiro, obter o controle do processo basal da

doença ou atingir o estado de remissão da doença. Segundo, manter seu controle (remissão) por período o mais longo possível, com o mínimo de efeitos colaterais. A ação inicial, geralmente, requer altas doses de corticóides inalatórios ou corticóides sistêmicos.

A duração do curso dos corticóides poderá variar consideravelmente entre os pacientes, mas o objetivo deverá ser de maximizar a função pulmonar, minimizar os sintomas e reduzir o número de medicações de resgate. Eles deverão ser utilizados em doses suficientes para manter a remissão inicial por longos períodos de tempo.

2.4. Características dose-resposta

É difícil estabelecer as características dose-resposta dos CI porque estas variam muito entre pacientes, e também no mesmo paciente, ao longo do tempo, dependendo da gravidade da doença. Não há concordância sobre o melhor desfecho e após quanto tempo de tratamento deveria ser medida a resposta.

Em crianças com asma moderada e grave, baixas doses de CI (budesonida ou fluticasona 100 µg/dia) podem induzir um aumento nos valores do pico de fluxo expiratório e o controle dos sintomas após 1 a 2 semanas de tratamento, enquanto o efeito

máximo na responsividade brônquica pode ser observado após 1 a 3 meses de administração de altas doses. Entretanto, da mesma forma, grandes estudos não têm demonstrado diferença entre o aumento da dose em duas vezes em relação àquelas variáveis que são mais frequentemente medidas em estudos clínicos, tais como sintomas e função pulmonar. Parece que os pacientes com asma leve e moderada têm uma resposta excessiva, atingindo benefício máximo com baixas doses de CI. Estudos recentes demonstram que, desde que o controle da asma seja atingido, as doses de corticóide necessárias para manter este controle são muito baixas. A maioria dos estudos tem sido capaz de demonstrar um benefício clínico e estatisticamente significativo aumentando-se as doses inalatórias em até quatro vezes. Apenas uma minoria de pacientes tem demonstrado refratariedade ao tratamento com CI.

A frequência das doses dos CI tem sido avaliada em vários estudos que demonstram que, em pacientes com asma moderada a grave, a administração de CI quatro vezes ao dia é melhor que a mesma dose total administrada duas vezes ao dia, entretanto, em pacientes com asma leve, uma dose diária é efetiva.

Os CI são administrados, usualmente, duas vezes ao dia.

2.5. Momento de iniciar o corticóide

Um ponto importante no uso de CI no tratamento de crianças asmáticas é quanto à introdução precoce destas drogas. O conceito de intervenção precoce é apoiado pelo reconhecimento de que a inflamação da via aérea é comum em todos os graus de asma, incluindo doença precoce e leve.

Asma aguda: os corticóides orais são essenciais nas exacerbações quando não há resposta satisfatória com o uso de broncodilatadores, devendo ser usados precocemente. Vários estudos demonstram que a intervenção com um curso curto de corticóide oral diminui a obstrução da via aérea, diminui os sintomas, acelera o tempo de recuperação da exacerbação da asma e previne a progressão da doença. O curso com corticóide oral por 5 a 7 dias está associado com raros efeitos adversos, que também são transitórios.

Profilaxia: um estudo de longo prazo demonstrou um aumento significativamente maior na função pulmonar em crianças que iniciaram o uso de CI (budesonida) após 2 anos do diagnóstico de asma do que aquelas que iniciaram o tratamento mais tarde.

A dose e o tipo de medicação são influenciados pela idade (considerando sistema de liberação e efeitos colaterais), custo e familiaridade do clínico com as nuances dos vários produtos disponíveis. Isto reduz o risco de efeitos colaterais e aumenta a adesão do paciente ao tratamento.

2.6. Os CI são efetivos para tratar exacerbações agudas de asma em crianças?

2.6.1. Tratamento da crise no domicílio

Embora os CI sejam uma boa alternativa para o tratamento da asma a longo prazo, seu uso em situações de exacerbação da asma ainda é controverso. Embora uma das recomendações da British Thoracic Society para crianças recebendo CI em doses convencionais que apresentam exacerbação seja dobrar a dose dos CI, esta conduta não demonstrou benefício quando comparada à manutenção da dose convencional.

Não existem estudos comparando o uso de corticóide oral com CI isoladamente em crianças com exacerbação de asma tratadas no domicílio. Estudos em adultos não demonstraram diferenças entre esses dois tratamentos. Ainda não está claro se esta melhora não estaria associada

ao efeito sistêmico do corticóide, visto que foram utilizadas doses altas de CI. **Ainda não existem evidências que apoiem o uso de CI isoladamente para o tratamento da exacerbação de asma em crianças.**

2.6.2. Emergência

Alguns estudos têm demonstrado que o uso precoce (dentro de 1 hora) de CI na emergência pode reduzir o número de hospitalizações em pacientes com asma aguda. O benefício parece ser maior em pacientes com asma mais grave e naqueles que não estão utilizando corticóides sistêmicos antes da internação. Embora o uso de CI esteja associado à redução de hospitalização em pacientes com asma aguda, não está claro se existe benefício dos CI quando usados em associação aos corticóides sistêmicos. Não existem evidências suficientes que demonstrem que a terapia com CI, quando usada na asma aguda, resulte em mudanças clínicas importantes na função pulmonar e no escore clínico. Também não há evidências de que os CI isoladamente sejam tão efetivos quanto os corticóides sistêmicos.

2.6.3. Internação

Apenas um estudo foi publicado avaliando o benefício de CI em crianças de 15 a 18 meses hos-

pitalizadas por asma. Este estudo mostrou melhor resposta entre os pacientes que usaram corticóide (oral ou inalatório) do que naqueles que receberam apenas β_2 -agonista ou placebo. Não houve diferenças entre os dois tipos de corticóide. Deve-se considerar que o estudo apresenta falhas metodológicas importantes, sendo necessários outros estudos para definir a conduta.

2.6.4. CI após alta da emergência

Em crianças, não existem evidências suficientes para se concluir que os CI possam substituir o corticóide oral após a alta da emergência e não há evidências de que a adição de CI a um curto curso de corticóide oral traga mais benefício que o corticóide oral isolado.

2.7. Duração do tratamento

Após o início do tratamento, ocorre rápida redução dos sintomas, mas a melhora significativa na inflamação e na função pulmonar só ocorre após dias ou semanas, e a modificação da hiper-reatividade brônquica acontecerá ao longo de vários meses.

A redução da terapia deverá incluir monitoração dos sintomas e sinais clínicos e, quando possível, da função pulmonar. **Quando o controle da asma for atingido e mantido por 3 meses, pode-se**

tentar uma redução gradual da terapêutica de manutenção até se identificar a dose mínima necessária para mantê-lo.

Segundo o Global Initiative for Asthma (GINA), em pacientes com terapia combinada com broncodilatador a redução deverá começar com uma redução dos CI em 25% a cada 3 meses. Se a dose dos CI for $< 800 \mu\text{g}$ de beclometasona ou CI, equivalente por dia, pode-se suspender a medicação combinada. A redução dos CI poderá ser de 25% a cada 3 meses. É recomendado que o paciente seja revisto a cada 3 meses durante a fase de redução. Deve-se enfatizar que a descontinuação abrupta dos CI é uma importante causa de exacerbação de asma.

2.8. Segurança

Na discussão sobre a segurança da droga, deve haver um esforço para distinguir efeitos sistêmicos mensuráveis de efeitos adversos sistêmicos clinicamente relevantes. Quando efeitos colaterais clinicamente relevantes são identificados, eles devem ser pesados, de forma individual para cada paciente, contra o benefício da droga e a morbidade da doença se não for tratada.

Os efeitos colaterais, bem conhecidos da terapia com corticóides sistêmicos, aumentam quando a concentração plasmática dos corticóides excede as necessidades

fisiológicas normais ou há ruptura do ritmo hormonal diário. Testes altamente sensíveis freqüentemente revelam efeitos mensuráveis indicativos do efeito da presença da droga no sistema de *feedback* biológico normal. Entretanto, o significado clínico de tais achados é desconhecido.

A detecção de potenciais efeitos adversos sistêmicos pode ser obtida em estudos controlados por meio de medidas a curto prazo (por ex., knemometria – medida da velocidade de crescimento da perna), indicadores (por ex., osteocalcina) e de marcadores de uma variável em questão (por ex., crescimento linear).

2.9. Efeitos colaterais

2.9.1. Efeitos dos corticóides inalatórios no eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HHA)

Os derivados dos corticóides mimetizam o hormônio corticosteróide natural, cortisol, principalmente por meio da interação com o receptor glicocorticóide, e, como tal, podem interferir na atividade do eixo HHA, que determina a taxa de produção de cortisol.

A presença de qualquer glicocorticóide exógeno na corrente sanguínea poderá reduzir a necessidade de produção de cortisol endógeno. Conseqüentemente, medidas da atividade basal do eixo

HHA, tais como concentração e excreção de cortisol urinário livre, são indicadores sensíveis da biodisponibilidade sistêmica de CI. Estas medidas laboratoriais de função do eixo HHA são freqüentemente utilizadas para comparar efeitos sistêmicos dos CI. Entretanto, é importante ter em mente que a mera presença de um corticóide exógeno na circulação não necessariamente indica risco de conseqüências adversas. Tais efeitos são apenas antecipados se o glicocorticóide exógeno excede, em relação ao efeito glicocorticóide, a produção normal de cortisol, ou promove um padrão de exposição de corticóide que, por diferir significativamente da flutuação diária normal nos níveis de cortisol, afeta adversamente outros sistemas fisiológicos. Assim, embora estas sejam medidas sensíveis que podem detectar alterações no eixo HHA, as modificações podem não ser clinicamente relevantes.

Os testes de função do eixo HHA que avaliam a produção de cortisol basal (por ex., excreção de cortisol urinário livre) indicam que a absorção dos CI pode ocorrer em quantidades suficientes para repor, em graus variados, a necessidade de cortisol endógeno (**Figura 1**). Vários estudos têm mostrado que a terapia com CI pode causar redução detectável na secreção fisiológica normal de cortisol.

Testes de estimulação do eixo HHA são menos sensíveis para detectar a presença de CI disponíveis sistemicamente, mas são mais preditivos de um possível efeito com significância clínica. Em doses recomendadas, devido ao efeito relativamente pequeno dos CI na função basal do eixo HHA, não são esperadas respostas anormais nos testes de estimulação do eixo adrenal.

Estudos empregando testes dinâmicos de função adrenal (por ex., teste de estimulação com ACTH) não têm demonstrado efeitos significativos dos CI na responsividade da glândula adrenal. Apesar de numerosos estudos da função do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal em crianças tratadas com CI, não está claro qual o teste que detecta melhor supressão clinicamente relevante. Em uma revisão recente da eficácia e da segurança de budesonida na asma infantil, concluiu-se que alterações dose-dependentes com medidas sensíveis de função do eixo HHA foram evidentes, mas a significância clínica dessas alterações não foi bem estabelecida. Embora exista uma variabilidade individual na supressão adrenal com a mesma dose de corticóide, em geral, em crianças, o efeito de supressão do eixo com doses menores que 400 µg por dia, normalmente, não está associado com supressão clinicamente significativa. Com altas doses,

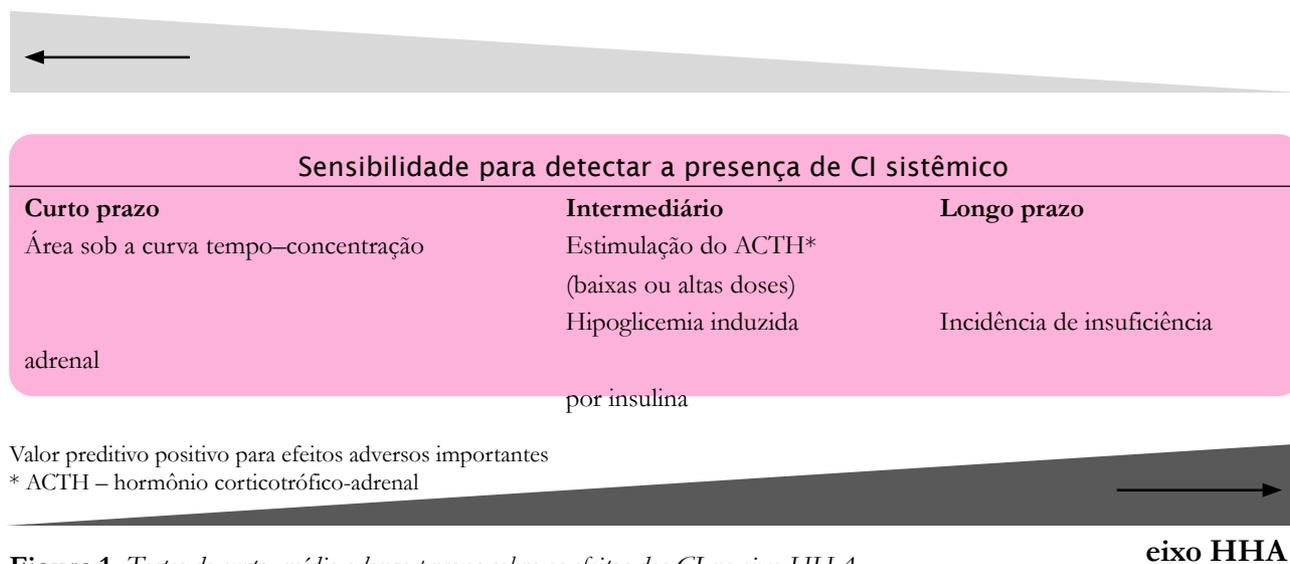


Figura 1. Testes de curto, médio e longo prazos sobre os efeitos dos CI no eixo HHA

entretanto, pequenas alterações na função do eixo podem ser detectadas com métodos sensíveis.

O risco de insuficiência adrenal devido ao tratamento com CI isoladamente é muito baixo. Assim, crianças recebendo CI em doses baixas a moderadas (beclometasona ou triancinolona < 400 µg ou fluticasona ou budesonida ≤ 200 µg) não necessitam de monitoração de rotina do eixo HHA, exceto se houver evidência de supressão do crescimento.

Apesar dos efeitos mensuráveis dos CI no eixo HHA, é importante lembrar que:

- **uma terapia antiinflamatória adequada é essencial para o tratamento da asma grave;**

- **os CI são os agentes anti-inflamatórios mais efetivos;**
- **os efeitos supressores dos CI no eixo HHA são notadamente menores que doses equivalentes de corticóide oral.**

2.9.2. Efeitos no crescimento

Os potenciais efeitos adversos da terapia com CI no crescimento têm atraído a atenção tanto dos médicos que prescrevem quanto dos pais de crianças com asma. Isso ocorre porque: a) o crescimento normal é um indicador sensível do estado geral da saúde da criança; b) a altura é uma importante característica visível, tanto para as crianças quanto para os pais, e o medo da

supressão do crescimento provoca a não-adesão ao tratamento e; c) como mais crianças com asma leve recebem tratamento com CI por longos períodos de tempo, considerações sobre a segurança tornam-se mais importantes.

Os corticóides são potentes inibidores do crescimento linear, exercendo efeito supressivo virtualmente em todos os níveis do eixo de crescimento da criança. A inibição da bioatividade e da atividade osteoblástica do fator-1 do crescimento dependente de insulina e a supressão da síntese de colágeno e da produção de andrógenos adrenais são mecanismos bem conhecidos pelos quais os corticóides inibem o crescimento. Os glicocorticóides

também inibem a absorção intestinal de cálcio, aumentam a excreção de cálcio urinário e promovem a reabsorção óssea, todos fatores que podem afetar negativamente a formação óssea e o crescimento. Pequenas quantidades de corticóide exógeno que excedem a necessidade fisiológica normal são capazes de suprimir o crescimento em crianças. Conseqüentemente, a supressão do crescimento é um indicador sensível e relativamente específico do efeito excessivo do corticóide, que difere daquelas medidas altamente sensíveis da função basal do eixo HHA, mas que têm limitado valor preditivo para efeitos clínicos significativos. Estes efeitos dos corticóides sobre o crescimento são

derivados de pesquisas em laboratórios e experiências clínicas com glicocorticóides orais.

Embora a administração de corticóide por via inalatória esteja associada a menos efeitos sistêmicos que a observada com a administração oral, existem evidências de que o uso de CI pode afetar o crescimento. Os mecanismos pelos quais ocorre essa supressão ainda não estão bem definidos.

Até recentemente, a maioria dos estudos sobre o crescimento em crianças asmáticas tratadas com CI apresentava muitas falhas metodológicas, incluindo falhas na avaliação puberal, estratificação inadequada do estágio puberal, falta de grupo-controle não-tratado etc.

Nos últimos anos, alguns estudos bem controlados têm sido desenvolvidos. Em muitos, a taxa de crescimento foi avaliada por knemometria, que detectou alterações na velocidade de crescimento linear num curto período de tempo, embora esse método não pudesse prever acuradamente o crescimento estatural a longo prazo. Os marcadores bioquímicos do crescimento também se correlacionam pobremente com o crescimento linear total ao longo do tempo (**Figura 2**). A relevância clínica da supressão do crescimento pelo uso de CI tem sido julgada mais por seu efeito na altura final do que por redução a curto prazo na taxa de crescimento.

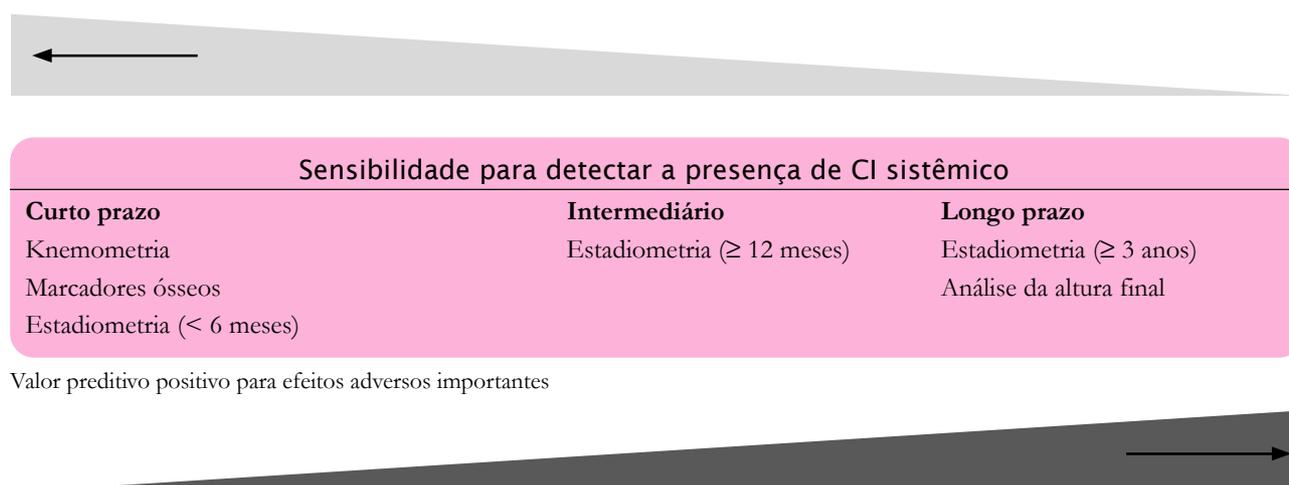


Figura 2. Testes de curto, médio e longo prazos sobre os efeitos dos CI no eixo crescimento. A knemometria é muito sensível, mas um pobre preditor do crescimento a longo prazo, que é mais bem avaliado pela estadiometria

As tendências atuais, dando mais ênfase ao tratamento a longo prazo da inflamação do que ao controle dos sintomas, poderão aumentar a administração de CI a crianças com pulmões relativamente saudáveis e passíveis de uma eficiente absorção sistêmica dos CI.

Além das propriedades da droga, que influenciam no grau de efeitos sistêmicos observado em determinadas doses, as características do paciente também afetam a susceptibilidade à supressão do crescimento, como idade e padrão de crescimento da criança, gravidade da doença de base e momento da administração da droga.

Na criança, o crescimento pode ser dividido em três fases distintas, relacionadas à idade:

- 1. crescimento rápido, que vai desacelerando – característica dos primeiros 2 a 3 anos de idade. Esta fase é controlada, provavelmente, pelos mesmos fatores que são importantes para o crescimento fetal. A nutrição é um dos principais;**
- 2. crescimento infantil – ocorre entre 3 e 11 anos de idade. Esta fase é controlada, principalmente, pelo sistema endócrino e, particularmente, pelo hormônio do crescimento;**

3. crescimento puberal – depende de uma combinação entre hormônio do crescimento e esteróides sexuais.

Pela importância dos vários fatores que afetam o crescimento nas diferentes fases, os estudos devem ser realizados em todos os três grupos etários separadamente, e as conclusões obtidas em uma faixa etária não podem ser transferidas para outra. Muitos fatores influenciam este risco, incluindo dose total administrada, dispositivo de liberação da droga, técnica de administração, predisposição genética, idade e gravidade da asma.

Influência da doença: a maioria das doenças crônicas da infância afeta adversamente o padrão de crescimento normal da criança. Crianças asmáticas não têm o mesmo padrão de crescimento de crianças não-asmáticas. Muitas crianças asmáticas têm atraso do desenvolvimento da puberdade e esse efeito parece ser maior naquelas com asma grave. Entretanto, o risco de supressão do crescimento com uso de CI é real para algumas crianças.

A influência mais comum da asma no crescimento é a redução da taxa de crescimento, que é vista mais freqüentemente no fim da primeira década de vida. Esta taxa de crescimento reduzida continua até a metade da adolescência, sendo

associada a retardo no desenvolvimento da puberdade. Essa desaceleração da velocidade de crescimento assemelha-se a retardo do crescimento. O atraso na maturação puberal, entretanto, também é associado à maturação esquelética, então a idade óssea corresponde à altura. A altura final não é diminuída, mas será atingida mais tarde em relação à idade normal. A diferença no padrão de crescimento parece não estar relacionada ao uso de corticóide inalatório, mas parece ser mais pronunciada na criança com asma mais grave.

Gravidade da doença: em crianças com asma leve, as vias aéreas são mais patentes do que naquelas com asma mais grave; conseqüentemente, a deposição e a absorção dos CI podem ser maiores. O resultante aumento na absorção dos esteróides poderia aumentar todos os efeitos clínicos dos CI, incluindo efeitos adversos, e, possivelmente, levar à supressão do crescimento.

Diferenças entre os dispositivos para liberação do fármaco: a quantidade de absorção sistêmica depende não apenas da dose administrada, mas também do modo de liberação. Todos os métodos para inalação disponíveis até o momento depositam uma grande quantidade da droga na orofaringe, a qual é deglutida e posteriormente absor-

vida. Inaladores dosimetrados liberam para a via aérea menos que 10% da dose, enquanto cerca de 80% da dose deposita-se na boca e na orofaringe. A utilização de um espaçador pode aumentar para 20% a dose de deposição pulmonar. A maioria dos inaladores de pó seco e nebulizadores deposita 70% a 90% da dose na orofaringe, embora o *Turbuhaler*[®] tenha sido descrito como capaz de depositar 40%.

O tamanho da partícula também interfere na liberação da droga para os pulmões. Por exemplo, a beclometasona liberada utilizando-se o propelente hidrofluoralcano (HFA) tem um tamanho de partícula menor e proporciona maior liberação da droga para o pulmão em comparação à beclometasona liberada com o propelente clorofluorcarbono (CFC).

Crescimento versus asma – aspectos importantes segundo o Global Initiative for Asthma (GINA)

- Não existem estudos demonstrando relevância estatística e clínica de efeitos adversos no crescimento com o uso de doses de 100 µg a 200 µg de CI por dia.
- O retardo no crescimento pode ser observado com todos os tipos de CI quando administrados a uma dose suficientemente alta sem ser

ajustada para a gravidade da doença.

- **Retardo do crescimento em estudos a curto e médio prazos é dose-dependente.**
- **Parecem existir diferenças importantes no efeito de retardo do crescimento entre os diferentes tipos de corticóide e dispositivos para liberação da droga.**
- **Parece haver diferença entre os diferentes grupos etários quanto à susceptibilidade ao retardo do crescimento pelos CI: crianças de 4 a 10 anos são mais susceptíveis do que adolescentes.**
- **Alguns estudos de longo prazo têm demonstrado que crianças tratadas por asma atingem a altura final esperada na vida adulta.**
- **A asma grave descontrolada afeta de maneira adversa o crescimento e a altura final.**
- **Alterações na taxa de crescimento induzidas por CI no primeiro ano de tratamento parecem ser temporárias e não predizem a altura final do adulto.**

2.9.3. Efeitos no metabolismo ósseo

Um estudo de revisão, em adultos usando CI em doses convencionais por 2 ou 3 anos,

observou que não existem evidências de associação com diminuição da densidade mineral óssea ou fraturas.

2.9.4. Catarata

Alguns estudos em adultos sugerem que o uso de CI em altas doses pode ocasionar o aparecimento de catarata. A interpretação desses dados é complicada pelo uso prévio de corticóides orais. Em crianças, estudos prospectivos de longo prazo não evidenciaram aumento da ocorrência de catarata subcapsular posterior.

2.9.5. Efeitos no sistema nervoso central

São raros os estudos demonstrando o efeito dos CI no SNC, limitando-se a relatos de casos. As manifestações clínicas observadas foram comportamento hiperativo, agressividade, insônia e diminuição da concentração. Na maioria dos casos, as manifestações ocorreram nos primeiros dois dias de tratamento. Em alguns casos a causalidade foi demonstrada pela melhora dos sintomas ao se suspender a droga e sua recorrência quando a droga foi reintroduzida. Alguns pacientes puderam continuar o tratamento com a redução da dose e todos retornaram ao normal após a descontinuação do corticóide.

2.9.6. Efeitos colaterais locais

Os mais freqüentes são a candidíase oral e a disfonia que ocorrem devido à deposição da droga na orofaringe. Embora cultura positiva para cândida possa ser encontrada em até 70% dos pacientes, candidíase clínica ocorre em torno de 1% das crianças usando corticóide. O risco de desenvolver candidíase é aumentado pelo uso concomitante de antibióticos, dose e freqüência das doses, e é reduzido pelo uso de espaçador e higiene oral após a aplicação. Um estudo demonstrou que este efeito parece ser dose-dependente. Como a candidíase é facilmente tratada, não é necessário suspender os CI.

Rouquidão é comum e reversível e deve-se à miopatia dos músculos da laringe. Não é reduzida pelo uso de espaçadores.

Tosse e irritação da garganta, algumas vezes acompanhadas de broncoconstrição, podem ocorrer com os aerossóis dosimetrados devido aos propelentes associados. Esse fenômeno não costuma ocorrer com os inaladores de pó.

Não há evidências de que o uso de CI possa aumentar a freqüência de cáries dentárias, embora a presença de erosão dentária possa estar associada ao uso de β_2 -agonistas.

2.10. Otimizando a terapia

2.10.1. Altas doses de corticóide inalatório ou combinação de drogas?

Na tentativa de melhorar o controle da asma, reduzindo o potencial risco de efeitos colaterais, opções de tratamento poupando o uso de corticóides têm sido desenvolvidas e estão sob avaliação. O uso de medicações que agem por meio de outros mecanismos poderia aumentar a responsividade aos CI e/ou reduzir a dose necessária para o controle.

Atualmente, os CI são a maneira mais efetiva de liberar medicação antiinflamatória para o pulmão de crianças asmáticas. A otimização do perfil de segurança dos CI requer que esforços sejam realizados para reduzir a dosagem ao mínimo suficiente para que seja efetiva no controle dos sintomas.

Cromoglicato ou nedocromil: embora não tão potentes quanto os CI, eles são considerados uma opção em crianças pequenas devido a sua ampla margem de segurança. Entretanto, problemas associados com a necessidade de doses freqüentes e eficácia limitada têm restringido seu uso como medicação poupadora de CI em pacientes com sintomas mais graves.

Teofilina: os potenciais efeitos tóxicos que podem ocorrer em dosagens não significativamente acima das doses terapêuticas limita seu uso clínico, especialmente em crianças.

Broncodilatadores de longa-ação (salmeterol ou formoterol): parecem ser a opção mais promissora para se atingir um melhor controle da asma, em particular naqueles pacientes que não podem ser controlados com altas doses de CI. Essas drogas promovem a broncodilatação prolongada, reduzindo sintomas diários e noturnos, melhorando a qualidade do sono e diminuindo a necessidade de β_2 -agonistas de curta ação.

Antileucotrienos: montelucaste é aprovado para adolescentes e crianças após os 2 anos. Zafirlucaste e zileuton são aprovados para crianças acima de 12 anos. O efeito poupador de CI ainda não pode ser quantificado. A adição dessas drogas pode aumentar o controle da asma, mas não existem estudos suficientes para permitir que essa estratégia seja recomendada como substituta ao aumento da dose de CI.

2.10.2. Iniciar com altas ou baixas doses?

Em relação à dose dos CI, o principal objetivo é usar a menor dose possível para manter vida e função pulmonar normais. Desde que o controle da asma esteja mantido, a dose do corticóide pode pro-

gressivamente ser reduzida. A seleção da opção farmacológica para o tratamento é feita individualmente para cada paciente, dependendo da gravidade da asma, da medicação já em uso, das propriedades farmacológicas e da biodisponibilidade das várias drogas antiasma, além de considerações econômicas.

Como a asma é uma doença crônica e dinâmica, o plano de medicação deve ser adaptado a cada paciente, bem como à variabilidade da doença com o passar do tempo. Um aspecto essencial, como em qualquer plano de tratamento, é monitorar os efeitos do tratamento (incluindo medidas de função pulmonar e sintomas) e adaptar o tratamento à variabilidade da asma. Uma abordagem da terapia farmacológica na qual o tratamento esteja correlacionado com a gravidade da asma permite esta flexibilidade.

A classificação da gravidade da asma deve ser feita mediante avaliação dos sintomas do paciente, história médica pregressa, tratamento atual, necessidade de β_2 -agonista para tratar os sintomas, exame clínico e medidas de função pulmonar quando possível. Com base nesta avaliação, a gravidade da asma antes do tratamento tem sido classificada em intermitente e em três graus de persistente: leve, moderada e grave (**Quadro 2**).

Para uma abordagem adequada da doença recomenda-se que a potência, a dose e a frequência da medicação sejam aumentadas de acordo com o aumento da gravidade da asma. O objetivo é atingir uma terapia com o mínimo possível de medicação.

No desenvolvimento do plano de tratamento da asma, o médico deve julgar a necessidade de iniciar com tratamento

máximo e, então, diminuir a medicação, ou iniciar com tratamento adequado à gravidade da doença e aumentar o tratamento gradualmente, se necessário. Esta escolha deve ser feita individualmente para cada paciente.

Estratégias para equilibrar segurança e eficácia com o uso de corticóides inalatórios são:

- **seleção e uso do corticóide:**
 - selecionar o fármaco mais seguro;
 - usar a dose mínima efetiva;
 - quando usar dose única diária, administrar pela manhã;
 - se o controle for pobre, tentar outra droga associada antes de dobrar a dose do corticóide;
 - para maximizar a deposição de corticóide em nível pulmonar, considerar:
 - a) formulação do propelente
 - CFC versus HFA;

Quadro 2
Doses equipotentes estimadas de CI para crianças ($\mu\text{g}/\text{dia}$)

Droga	Dose baixa	Dose intermediária	Dose alta
Beclometasona	100-400	400-800	> 800
Budesonida	100-200	200-400	> 400
Flunisolida	500-750	1.000-1.250	> 1.250
Fluticasona	100-200	200-500	> 500
Triancinolona	400-800	800-1.200	> 1.200

b) dispositivo pressurizado versus pó para inalação;

c) uso de espaçador;

d) técnica do paciente.

– enxaguar a boca após o uso.

- estratégias para poupar corticóide inalatório:
 - reduzir a exposição a alérgenos, principalmente fumaça de cigarro;
 - diagnosticar e tratar doenças associadas (rinite).
- monitorar crescimento em todas as criança que usam corticóide.
- monitorar olhos (catarata, glaucoma) e densidade mineral óssea quando usar doses \geq a 1.600 $\mu\text{g}/\text{dia}$.

2.11. Custo-efetividade

Estudos de custo-efetividade têm sido uma área de grande interesse por parte dos sistemas de saúde. Se dois tratamentos são igualmente efetivos e seguros, outros fatores, incluindo o custo da alternativa, são importantes para ser considerados quando se escolhe a

terapêutica. Vários estudos têm avaliado o custo-efetividade da intervenção com CI em crianças. Esses estudos e vários realizados em adultos têm demonstrado que o tratamento com CI é altamente custo-efetivo não apenas em crianças com asma grave, mas também em doença com gravidade leve e moderada. **Os CI são mais custo-efetivos do que outros tratamentos antiasma, não apenas em países desenvolvidos, mas também em países em desenvolvimento.** Smith, em um estudo recente, demonstrou que em um grupo de pacientes, após iniciar CI, o número de visitas à emergência foi reduzido pela metade, enquanto no grupo que não recebia CI esse número duplicou. O aumento do custo gerado pelo maior número de prescrições de medicações profiláticas foi compensado pela redução no custo com consultas médicas e outros insumos necessários para o tratamento das exacerbações. No estudo de Fischer, em Porto Alegre, observou-se uma redução signi-

ficativa tanto na frequência à emergência quanto nas internações. Devido ao impacto econômico da asma, o ótimo manejo da doença deve considerar a eficácia e a segurança dos diferentes tratamentos disponíveis, bem como o seu custo.

3. CONCLUSÃO

Para crianças com asma persistente de qualquer grau, a administração de CI é o tratamento recomendado. Embora o uso de CI tenha melhorado significativamente o controle da asma, com menos efeitos colaterais, o uso contínuo dessas drogas deve ser acompanhado para a detecção de efeitos adversos sistêmicos. O medo dos efeitos adversos resulta na privação de tratamento apropriado e efetivo para algumas crianças e, além disso, na exposição a um risco maior pelo uso frequente de tratamento com corticóides orais. Os CI são efetivos e, como seus benefícios superam os riscos potenciais, podem ser usados com segurança em crianças com asma persistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Abuekteish F, Kirkpatrick JN, Russell G. Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1995; 50(6): 674-676.
2. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998; 12(1): 130-135.
3. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15): 1064-1069.
4. Ahmed M, Morrel EM, Clemente E. Bioavailability and pharmacokinetics of a new liquid prednisolone formulation in comparison with two commercially available liquid prednisolone products. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 548-556.
5. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML, Konig P. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr* 1998; 132(3 Pt 1): 472-477.
6. Allen DB. Inhaled corticosteroids therapy for asthma in preschool children: growth issues. *Pediatrics* 2002; 109: 75-81.
7. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Ped Pulmonol* 2002; 33: 208-220.
8. Anhoj JA, Bisgaard AM, Bisgaard H. Systemic activity of inhaled steroids in 1-to 3-year-old children with asthma. *Pediatrics* [on line] 2002; 109: 40.
9. Peroni D, Piacentini G, Sabion A, Boner A. Asthma in children. In: Chung F, Fabbri LM, ed. *Asthma: European Respiratory Monograph*. Pub European Respiratory Society 2003; 23: 278-292.
10. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 586-590.
11. Bessmertny O, Liang J, Hochhaus G, Chesrown S, Hendeles L. Fluticasone plasma concentrations in children with asthma after delivery by MDI. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2001; 6: 212-217.
12. Kamada AK, Szeffler SJ. The safety of inhaled corticosteroids therapy in children. *Cur Opin Pediatr* 1997; 9: 585-589.
13. Camargo CA Jr, on behalf of the MARC-4 Investigators. Randomized trial of medium-dose fluticasone vs placebo after an emergency department visit for acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(1 Pt 2): S262.
14. Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15): 1054-1063.
15. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 68: 85-87.

16. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 8-14.
17. Deshpande A, McKenzie SA. Short course of steroids in home treatment of children with acute asthma. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293: 169-171.
18. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6): 1715-1719.
19. Duggan DE, Yeh KC, Matalia N, Ditzler CA, McMahon FG. Bioavailability of oral dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 205-209.
20. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *An Emerg Med* 2002; 40: 145-154.
21. Edsbäcker S, Szeffler SJ. Glucocorticoid pharmacokinetics: principles and clinical applications. In: Schleimer RP, Busse WW, O'Byrne PM, eds. *Inhaled glucocorticoids in asthma: mechanisms and clinical actions*. Vol 97. New York: Marcel Dekker, Inc; 1997. p. 391.
22. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, Jennings B, Lee J, Bai T et al. A randomized, controlled trial of high-dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J* 2000; 7: 61-67.
23. Garret J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998; 79: 12-17.
24. Gonzalez Perez-Yarza E, Mintegui J, Garmendia A, Callen M, Reguilon MJ, Garrido A, Emparanza JI. The excretion of free cortisol in the urine in healthy children and in asthmatics treated with long-term inhaled glucocorticoids. *An Esp Pediatr* 1996; 44(6): 531-536.
25. Graham LRM. Balancing safety and efficacy in the treatment of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: S560-S566.
26. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000; 136: 298-303.
27. Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, Smith G, Milavetz G, Stillerman A. Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr* 1987; 110: 627-633.
28. Hendeles L, Sherman J. Are the inhaled corticosteroid effective for acute exacerbation of asthma in children? *J Pediatr* 2003; 142: S26-S33.
29. Hendeles L. Selecting a systemic corticosteroid for acute asthma in young children. *J Pediatr* 2003; 142: S40-S44.
30. Hill MR, Szeffler SJ, Ball BD, Bartoszek M, Brenner AM. Monitoring glucocorticoid therapy: a pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 390-398.
31. Hoffman IB, Fiel SB. Oral vs repository corticosteroid therapy in acute asthma. *Chest* 1988; 93: 11-13.
32. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract

- among users of inhaled steroids. *Epidemiology* 2001; 12(2): 229-234.
33. McNamara RM, Rubin JM. Intramuscular methylprednisolone acetate for the prevention of relapse in acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1829-1835.
 34. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, Brown K. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(4): 518-529.
 35. NHLBI/WHO: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. In: Lenfant C, ed. Global Initiative for Asthma Bethesda: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002, 93-172.
 36. Nuhöglu Y, Bahceciler NN, Barlan IB, Mujdat-Basaran M. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 318-322.
 37. Pedersen S. Safety and efficacy of inhaled corticosteroids in children. *Immunol Allergy Clin N Am* 1999; 19: 753-781.
 38. Price JF, Russell G, Hindmarsh PC, Weller P, Heaf DP, Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24(3): 178-186.
 39. Priftis K, Everard ML, Milner AD. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report. *Eur J Pediatr* 1991; 150(6): 448-449.
 40. Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr* 2001; 139: 20-26.
 41. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988; 260: 527-529.
 42. Ribeiro LB. Budesonide: safety and efficacy aspects of its long-term use in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4(2): 73-78.
 43. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 2119-2126.
 44. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92: 513-518.
 45. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 689-694.
 46. Scott MB, Skoner DP. Short-term and long-term safety of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(4 Pt 2): 200-209.
 47. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106(1): E8.
 48. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, O'Fallon WM. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(4): 466-474.
 49. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of pos-

- terior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993; 342(8874): 776-778.
50. Statement by the British Thoracic Society, the British Paediatric Association, the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the King's Fund Centre, the National Asthma Campaign, the Royal College of General Practitioners, the General Practitioners in Asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, and the British Paediatric Respiratory Group. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48(2 suppl): S1-S24.
 51. Storr J, Barrell E, Barry W, Lenney W, Hatcher G. Effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Lancet* 1987; 1: 879-882.
 52. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990; 86: 350-356.
 53. Taylor DA, Jensen MW, Kanabar V, Engelstatter R, Steinijans VW, Barnes PJ, O'Connor BJ. A dose-dependent effect of the novel inhaled corticosteroid ciclesonide on airway responsiveness to adenosine-5'-monophosphate in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1): 237-243.
 54. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MV. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(6): 369-375.
 55. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997(3 Pt 1); 156: 688-695.
 56. Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, Mansour Y, Shalitin S, Nussinovitch M et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 605-609.
 57. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407-410.
 58. Zimmerman B, Gold M, Wherrett D, Hanna AK. Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(3): 425-426.
 59. Skoner DP. Balancing safety and efficacy in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2002; 102: 381-392.
 60. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 571-579.

Tratamento da asma de acordo com a gravidade

Gravidade	Etapa	Tratamento		
		Em todas as etapas – educação e controle de fatores desencadeantes ou agravantes		
		Alívio	Manutenção	
			1ª escolha	Alternativas
Intermitente	I	β_2 curta duração		
Persistente leve	II	β_2 curta duração	CI dose baixa	Antileucotrieno Cromoglicato – crianças
Persistente moderada	III	β_2 curta duração	CI baixa/média dose + β_2 longa duração CI alta dose + β_2 longa duração	CI alta dose CI alta dose + β_2 longa duração + antileucotrieno ou teofilina de liberação lenta
Persistente grave	IV	β_2 curta duração	CI dose alta + β_2 longa duração + CO	CI dose alta + β_2 longa duração + CO + antileucotrienos ou teofilina de liberação lenta

CI – corticosteróide inalatório; CO – corticosteróide oral

Dose baixa-média de beclometasona ou equivalente ≤ 800 mcg/dia em adulto e 400 mcg/dia em criança

J Pneumol 28(suppl 1) – Junho de 2002.

Classificação da intensidade da crise de asma em adultos e crianças

Achado*	Muito grave	Grave	Moderada/leve
Gerais	Cianose, sudorese, exaustão	Sem alterações	Sem alterações
Estado mental	Agitação, confusão, sonolência	Normal	Normal
Dispnéia	Grave	Moderada	Ausente/leve
Fala	Frases curtas/monossilábicas Lactente: maior dificuldade alimentar	Frases incompletas/parciais Lactente: choro curto, dificuldade alimentar	Frases completas
Musculatura acessória	Retrações acentuadas ou em declínio (exaustão)	Retrações subcostais e/ou esternoclidomastóideas acentuadas	Retração intercostal leve ou ausente
Sibilos	Ausentes com MV↓/ localizados ou difusos	Localizados ou difusos	Ausentes c/ MV normal/localizados ou difusos
F. Respiratória (irm)**	Aumentada	Aumentada	Normal ou aumentada
FC (bpm)***	> 140 ou bradicardia	> 110	≤ 110
Pico de fluxo expiratório (% melhor ou previsto)	< 30%	30-50%	> 50%
SaO ₂ (ar ambiente)	≤ 90%	91-95%	> 95%
PaO ₂ (ar ambiente)	< 60 mmHg	Ao redor de 60 mmHg	Normal
PaCO ₂ (ar ambiente)	> 45 mmHg	< 40 mmHg	< 40 mmHg

*A presença de vários parâmetros, mas não necessariamente todos, indica a classificação geral da crise.

**FR em crianças normais < 2 meses < 60/min; 2-11 meses < 50/min; 1-5 anos < 40/min; 6-8 anos < 30/min; > 8 anos = adulto.

J Pneumol 28(suppl 1) – Junho de 2002.

**Expediente**

Diretor-presidente: Paulo Lemos • **Diretor-superintendente:** José Vicente De Angelis • **Diretora executiva:** Silvana De Angelis • **Diretora comercial:** Exalta de Camargo Dias • **Gerente comercial:** Paula Leonardi • **Coordenação comercial:** Patricia Mirra • **Editora responsável:** Caline Devêze, Jussara Lemos (ass.) • **Projeto gráfico:** Lemos Publicidade • **Produção editorial:** Sandra Regina Santana (coord.), Yuri Fernandes (diagr.), Ricardo Castro, Glair P. Coimbra e Danielle Sales (rev.), Glair P. Coimbra (conf.), Rogério L. da Camara (arte-final de capa) • **Produção gráfica:** Márcia Paixão e Laércio Marinho.