

Terapia com corticosteroides inalados em crianças com asma persistente: riscos e benefícios a longo prazo

Inhaled corticosteroid therapy in children with persistent asthma: long-term risks and benefits

Tratamiento con corticosteroides inhalados en niños con asma persistente: riesgos y beneficios a largo plazo

Antônio Levi Sampaio de Araújo¹, Beatriz Rayanne Barbosa Soares², José Cardoso dos Santos Neto³,
Brida Magalhães Teixeira Macedo⁴, Vitória Maranhão Ramos⁵, Julia Patrão Scorzelli Rattes⁶, Lucas
Veio Gusmão⁷ e Arthur de Andrade Carvalho Moreira⁸

¹Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-8880-0736. E-mail: lev_sampaioaa@outlook.com;

²Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-5393-8612. E-mail: beatrizrayanne25@gmail.com;

³Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-5321-8244. E-mail: netobs.2014@outlook.com;

⁴Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande, João Pessoa, Paraíba. ORCID: 0009-0009-5086-9787. E-mail: bridamagalhaes1@gmail.com;

⁵Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0003-0255-0455. E-mail: vitoria.viva2010@gmail.com;

⁶Graduada em Medicina pela Centro Universitário Arthur Sá Earp Neto, Petrópolis, Rio de Janeiro. ORCID: 0009-0001-7625-4723. E-mail: juliarattes@gmail.com;

⁷Graduado em Medicina pelo Faculdades Unidas do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais. ORCID: 0009-0008-2475-6140. E-mail: veogusmao@hotmail.com;

⁸Graduado em Medicina pelo Faculdade de Minas de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais. ORCID: 0009-0002-7608-3773. E-mail: arthur_acm@hotmail.com.

Resumo - Este artigo abordou o uso de corticosteroides inalados em crianças com asma persistente, uma condição crônica que exige um manejo efetivo para prevenir exacerbações e garantir uma boa qualidade de vida. A asma persistente, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, demanda tratamentos que controlem os sintomas e a inflamação subjacente. O uso de corticosteroides inalados é amplamente reconhecido como a terapia de escolha para esse fim. Todavia, o uso prolongado desses medicamentos em pacientes pediátricos possui preocupações quanto aos possíveis efeitos adversos, como o impacto no crescimento e desenvolvimento, além do risco de supressão adrenal e outras complicações a longo prazo. Diante disso, o problema investigado neste estudo reside na necessidade de equilibrar os benefícios terapêuticos dos corticosteroides inalados com a minimização dos riscos associados ao seu uso prolongado em crianças. Os objetivos deste trabalho foram investigar os riscos e benefícios do uso prolongado de corticosteroides inalados em crianças com asma persistente, com foco em identificar os efeitos colaterais comuns, os impactos no crescimento e desenvolvimento, o risco de supressão adrenal, e outras complicações possíveis. Para atingir os objetivos, a metodologia utilizada foi uma revisão de literatura, com a análise de estudos publicados sobre o tema, a fim de sintetizar o conhecimento atual e oferecer recomendações baseadas em evidências. Os resultados obtidos mostraram que, embora os corticosteroides inalados sejam altamente efetivos no controle da asma persistente e na prevenção de exacerbações, o uso prolongado em crianças está associado a riscos que exigem monitoramento, pois, foram identificados efeitos colaterais como candidíase orofaríngea e disfonia, além de preocupações mais sérias, como o comprometimento do crescimento e o risco de supressão adrenal.

Palavras-Chave: Asma infantil; Efeitos adversos; Eficácia terapêutica; Riscos medicamentosos; Terapia pediátrica.

Abstract - This article addressed the use of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma, a chronic condition that requires effective management to prevent exacerbations and ensure a good quality of life. Persistent asthma, characterized by chronic inflammation of the airways, requires treatments that control symptoms and underlying inflammation. The use of inhaled corticosteroids is widely recognized as the therapy of choice for this purpose. However, the long-term use of these drugs in pediatric patients raises concerns about possible adverse effects, such as the impact on growth and development, as well as the risk of adrenal suppression and other long-term complications. Therefore, the problem investigated in this study lies in the need to balance the therapeutic benefits of inhaled corticosteroids with the



minimization of the risks associated with their prolonged use in children. The objectives of this study were to investigate the risks and benefits of long-term use of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma, with a focus on identifying common side effects, impacts on growth and development, risk of adrenal suppression, and other possible complications. To achieve the objectives, the methodology used was a literature review, with the analysis of published studies on the subject, in order to synthesize current knowledge and offer evidence-based recommendations. The results obtained showed that, although inhaled corticosteroids are highly effective in controlling persistent asthma and preventing exacerbations, long-term use in children is associated with risks that require monitoring, as side effects such as oropharyngeal candidiasis and dysphonia were identified, as well as more serious concerns, such as growth impairment and the risk of adrenal suppression.

Key words: Childhood asthma; Adverse effects; Therapeutic efficacy; Drug risks; Pediatric therapy.

Resumen - Este artículo abordó el uso de corticoides inhalados en niños con asma persistente, una condición crónica que requiere un manejo efectivo para prevenir exacerbaciones y garantizar una buena calidad de vida. El asma persistente, caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias, requiere tratamientos que controlen los síntomas y la inflamación subyacente. El uso de corticosteroides inhalados es ampliamente reconocido como la terapia de elección para este propósito. Sin embargo, el uso a largo plazo de estos fármacos en pacientes pediátricos plantea preocupaciones sobre los posibles efectos adversos, como el impacto en el crecimiento y el desarrollo, así como el riesgo de supresión suprarrenal y otras complicaciones a largo plazo. Por lo tanto, el problema investigado en este estudio radica en la necesidad de equilibrar los beneficios terapéuticos de los corticoides inhalados con la minimización de los riesgos asociados a su uso prolongado en niños. Los objetivos de este estudio fueron investigar los riesgos y beneficios del uso a largo plazo de corticosteroides inhalados en niños con asma persistente, con un enfoque en la identificación de efectos secundarios comunes, impactos en el crecimiento y el desarrollo, riesgo de supresión suprarrenal y otras posibles complicaciones. Para lograr los objetivos, la metodología utilizada fue una revisión bibliográfica, con el análisis de los estudios publicados sobre el tema, con el fin de sintetizar el conocimiento actual y ofrecer recomendaciones basadas en evidencia. Los resultados obtenidos mostraron que, aunque los corticoides inhalados son altamente efectivos para controlar el asma persistente y prevenir exacerbaciones, el uso a largo plazo en niños se asocia con riesgos que requieren monitoreo, ya que se identificaron efectos secundarios como candidiasis orofaríngea y disfonía, así como preocupaciones más graves, como deterioro del crecimiento y riesgo de supresión suprarrenal.

Palabras clave: Asma infantil; Efectos adversos; Eficacia terapéutica; Riesgos de los medicamentos; Terapia pediátrica.

INTRODUÇÃO

A asma é uma condição crônica que afeta milhões de crianças em todo o mundo, caracterizando-se por episódios recorrentes de sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse. A persistência dessa doença na infância está frequentemente associada a um comprometimento da qualidade de vida, influenciando o desenvolvimento físico e psicológico dos pacientes (Wagh; Khade, 2022).

Nesse contexto, o tratamento adequado da asma persistente em crianças é de suma importância para minimizar os impactos negativos da doença. Entre as diversas opções terapêuticas disponíveis, os corticosteroides inalados (CI) são uma das abordagens mais efetivas para o controle dos sintomas e a prevenção de exacerbações. Porém, o uso prolongado dessa classe de medicamentos em pacientes pediátricos levanta preocupações quanto aos possíveis riscos a longo prazo, incluindo efeitos adversos no crescimento, desenvolvimento e função adrenal (Bârnès; Ulrik, 2015).

Dessa maneira, essa dualidade entre os benefícios evidentes no manejo da asma e os potenciais riscos associados ao uso contínuo de CI em crianças demanda uma análise fundamentada na literatura científica. Com base nisso, o presente trabalho propõe-se a investigar, por meio de uma revisão de literatura, os riscos e benefícios a longo prazo da terapia com corticosteroides inalados em crianças com asma persistente. O problema de pesquisa centraliza-se na necessidade de compreender até que ponto o uso prolongado de CI é seguro para essa população, bem como

os aspectos que devem ser considerados pelos profissionais de saúde ao prescrever essa terapia.

Nesta seara, a relevância desse estudo reside no fato de que, embora os CI sejam amplamente recomendados como tratamento de primeira linha para a asma persistente, as preocupações acerca dos seus efeitos adversos em longo prazo ainda são tema de debate na comunidade científica e clínica. Considerando a vulnerabilidade das crianças e o impacto potencial dessas terapias no seu desenvolvimento, torna-se imperativo avaliar com rigor as evidências disponíveis, de modo a oferecer orientações baseadas em dados concretos para a prática clínica.

Os objetivos desta revisão são, primeiramente, apresentar uma síntese dos principais achados da literatura sobre os benefícios da utilização de CI em crianças asmáticas, especialmente no que diz respeito ao controle dos sintomas e à redução de internações hospitalares. Em paralelo, o estudo busca discutir os riscos associados ao uso prolongado dessa terapia, tais como os possíveis efeitos colaterais no crescimento, a supressão adrenal e outras complicações que possam surgir com o uso contínuo desses medicamentos. Através dessa análise dual, pretende-se contribuir para uma visão geral sobre a terapia com CI em pediatria, permitindo aos profissionais de saúde tomar decisões mais conscientes para cada caso.

A metodologia adotada neste trabalho é a revisão de literatura, que consiste na análise de estudos publicados sobre o tema. Esta abordagem foi escolhida por permitir uma visão das evidências científicas, oferecendo uma base sólida para as discussões e conclusões propostas. A revisão incluiu a busca em bases de dados reconhecidas, como PubMed,

Scopus e Web of Science, utilizando termos específicos relacionados à asma persistente, corticosteroides inalados, pediatria e efeitos a longo prazo.

Os critérios de inclusão abarcaram estudos clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos de revisão publicados nos últimos dez anos, garantindo a atualidade e relevância das informações analisadas. Também, foram excluídos artigos que não apresentassem rigor metodológico ou que não estivessem disponíveis em texto completo.

Diante deste contexto, a justificativa para a realização deste estudo baseia-se na crescente prevalência da asma em crianças e na importância de uma gestão segura dessa condição ao longo da vida dos pacientes. Considerando que os corticosteroides inalados são uma das principais ferramentas terapêuticas disponíveis, a análise de seus riscos e benefícios a longo prazo é importante para aprimorar a prática clínica e garantir que as decisões terapêuticas sejam tomadas com base em evidências atualizadas.

Outrossim, ao esclarecer as possíveis consequências do uso prolongado de CI em crianças, este trabalho busca contribuir para a conscientização dos profissionais de saúde sobre a necessidade de monitoramento e a avaliação contínua da relação risco-benefício dessa terapia. Também, espera-se que os achados desta revisão possam guiar futuras pesquisas e práticas clínicas, promovendo uma abordagem mais segura para o manejo da asma persistente em crianças, com um foco especial na personalização do tratamento e na minimização de riscos à saúde a longo prazo.

FISIOPATOLOGIA DA ASMA PERSISTENTE EM CRIANÇAS

Os mecanismos imunológicos subjacentes à asma persistente em crianças constituem um complexo conjunto de interações celulares e moleculares que resultam na inflamação crônica das vias aéreas, caracterizando-se por uma hiper-responsividade brônquica e uma obstrução ao fluxo de ar, frequentemente reversível com o tratamento adequado. A compreensão desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas, uma vez que a asma não é uma doença uniforme, mas sim um espectro de condições que podem apresentar diferentes padrões de resposta imunológica e inflamatória. A base imunológica da asma persistente envolve predominantemente uma resposta inflamatória do tipo 2, mediada por células T auxiliares do tipo 2 (Th2), que contribuem na patogênese da doença (Alobaidi; Alsamarai; Alsamarai, 2021).

As células Th2, quando ativadas, liberam citocinas específicas, como a interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13), que promovem a diferenciação de células B em plasmócitos, os quais são responsáveis pela produção de imunoglobulina E (IgE). A IgE, por sua vez, atua na sensibilização das vias aéreas aos alérgenos ambientais, um dos principais desencadeantes da asma. A ligação da IgE aos receptores FcεRI nas superfícies de mastócitos e basófilos leva à sua

degranulação, liberando mediadores inflamatórios, como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, que contribuem para a broncoconstrição, o edema das vias aéreas e a produção de muco, característicos das crises asmáticas (Ayakannu *et al.*, 2019).

Igualmente, a IL-5 é uma citocina chave na recrutamento e ativação de eosinófilos, células inflamatórias que se acumulam nas vias aéreas e contribuem para a inflamação crônica e a lesão tecidual através da liberação de proteínas tóxicas e espécies reativas de oxigênio. O aumento da eosinofilia no sangue periférico e no escarro é frequentemente observado em pacientes com asma persistente, sendo considerado um marcador de inflamação alérgica e uma característica distintiva da asma do tipo 2. A IL-13 também atua na patogênese da asma, promovendo a hiperplasia das células caliciformes e o aumento da produção de muco, além de contribuir para a fibrose subepitelial e a remodelação das vias aéreas, processos que podem levar à fixação da obstrução ao fluxo de ar e à perda de função pulmonar ao longo do tempo (Abujabal, 2024).

Paralelamente, outras células do sistema imunológico inato, como as células dendríticas e os linfócitos inatos do tipo 2 (ILC2), também têm contribuído na regulação da resposta inflamatória na asma. As células dendríticas atuam como apresentadoras de antígenos, capturando alérgenos inalatórios e promovendo a ativação das células Th2 nos linfonodos regionais. Já as ILC2 são uma fonte importante de citocinas Th2, como IL-5 e IL-13, e são ativadas em resposta a sinais de alarme epitelial, como a liberação de IL-25, IL-33 e TSLP (proteína estimuladora de linfócitos tímicos), que são produzidos em resposta a danos teciduais ou infecções virais. Esses sinais de alarme são importantes na resposta inicial à exposição aos alérgenos e na exacerbação das respostas asmáticas (Morianos; Semitekologou, 2020).

Outro aspecto dos mecanismos imunológicos subjacentes à asma é a disfunção da barreira epitelial das vias aéreas, que possui função defensiva contra a entrada de alérgenos, patógenos e poluentes. Na asma, essa barreira está frequentemente comprometida, permitindo a penetração mais fácil desses agentes nocivos e exacerbando a inflamação. As células epiteliais servem como uma barreira física e atuam na modulação da resposta imunológica através da produção de citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos que influenciam a atividade das células inflamatórias. A disfunção epitelial na asma está associada a alterações na expressão de proteínas de junção e aumento da permeabilidade, o que facilita a sensibilização aos alérgenos e perpetua o ciclo inflamatório (Hellings; Steelant, 2020).

Adicionalmente, a interação entre os fatores genéticos e ambientais é importante para a manifestação dos mecanismos imunológicos na asma persistente. Polimorfismos em genes associados à resposta Th2, como aqueles codificando para IL-4, IL-13 e seus receptores, podem predispor indivíduos a um fenótipo asmático mais grave. Por outro lado, fatores ambientais, como a exposição precoce a alérgenos, poluição do ar e infecções virais respiratórias, podem influenciar a modulação epigenética e a programação imunológica das células, contribuindo para o desenvolvimento e a persistência da asma. A infecção viral,



especialmente por rinovírus, é um importante fator de risco para exacerbações asmáticas e está associada ao aumento da inflamação Th2 e à redução da função antiviral das células epiteliais nas vias aéreas (Shi; Zhang; Qiu, 2022).

A função do sistema imunológico na asma persistente também envolve a modulação das respostas imunológicas ao longo do tempo, um fenômeno que pode ser influenciado pelo tratamento com corticosteroides inalados e outros imunomoduladores. Os CI atuam inibindo a produção de citocinas Th2 e reduzindo a infiltração de células inflamatórias nas vias aéreas, mas seu impacto a longo prazo no sistema imunológico, especialmente em crianças, requer uma avaliação cautelosa para garantir que os benefícios superem os riscos potenciais de imunossupressão e outros efeitos adversos (Martin Alonso; Saglani, 2022).

Dentro deste contexto, a asma persistente pode exercer um impacto no crescimento e no desenvolvimento infantil, interferindo em diversos aspectos da vida das crianças afetadas, que vai além dos sintomas respiratórios, envolvendo também consequências a longo prazo que podem influenciar o desenvolvimento físico, cognitivo, social e emocional da criança (Mcgeachie *et al.*, 2016).

A primeira área de preocupação em relação ao impacto da asma persistente é o crescimento físico. Estudos têm demonstrado que crianças com asma persistente, especialmente aquelas com formas mais graves da doença, podem apresentar comprometimento no crescimento linear. Esse fenômeno é multifatorial e pode ser atribuído a vários mecanismos, incluindo a inflamação crônica das vias aéreas, o uso prolongado de corticosteroides, especialmente na forma sistêmica, e a própria dificuldade respiratória, que pode limitar a atividade física e, conseqüentemente, o desenvolvimento ósseo e muscular adequado (Zhang; Lasmar; Castro-Rodriguez, 2019).

A inflamação crônica, característica da asma persistente, pode levar a uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, que têm efeitos catabólicos e podem interferir na secreção de hormônios do crescimento. Ainda, o uso prolongado de corticosteroides, embora eficaz no controle da inflamação asmática, está associado a efeitos adversos, como a supressão do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal, o que pode resultar em redução do crescimento estatural (Handayani *et al.*, 2019).

O impacto da asma persistente no crescimento não se limita ao crescimento linear, pois também inclui efeitos sobre o desenvolvimento ponderal. Crianças com asma podem apresentar tanto baixo peso quanto sobrepeso, dependendo de vários fatores, incluindo a gravidade da asma, o nível de controle dos sintomas, a atividade física, a nutrição e o uso de medicamentos. O baixo peso pode estar relacionado à dificuldade respiratória crônica, que aumenta o gasto energético basal e pode levar a um estado de subnutrição. Por outro lado, o uso prolongado de corticosteroides sistêmicos pode estar associado ao ganho de peso e à obesidade, devido aos efeitos desse medicamento sobre o metabolismo de lipídios e carboidratos.

CORTICOSTEROIDES INALADOS: MECANISMO DE AÇÃO

Os corticosteroides inalados representam uma das classes mais eficazes de medicamentos utilizados no tratamento da asma, especialmente no manejo da asma persistente, onde a inflamação crônica das vias aéreas é uma característica central. A asma, sendo uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, requer uma abordagem terapêutica que controle os sintomas e modifique o curso da inflamação subjacente para prevenir exacerbações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, os corticosteroides inalados emergem como o tratamento de escolha para muitas crianças e adultos, oferecendo uma potente ação anti-inflamatória diretamente nos pulmões, com menor risco de efeitos sistêmicos adversos em comparação com os corticosteroides orais (Heffler *et al.*, 2018).

Os corticosteroides inalados, também conhecidos como glicocorticoides inalados, são derivados sintéticos do cortisol, um hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais, e agem ao se ligar a receptores específicos de glicocorticoides presentes nas células das vias aéreas. Essa ligação induz uma série de respostas biológicas que culminam na supressão da inflamação, incluindo a inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e mediadores lipídicos. Também, os corticosteroides inibem a migração de células inflamatórias para as vias aéreas e reduzem a permeabilidade vascular, diminuindo o edema e o muco nas vias aéreas, o que ajuda a aliviar a obstrução ao fluxo de ar e a melhorar a função pulmonar (Caramori *et al.*, 2019).

Os corticosteroides inalados são amplamente classificados de acordo com sua potência, perfil farmacocinético e forma de apresentação, o que influencia diretamente sua utilização clínica. Existem várias moléculas de corticosteroides inalados disponíveis, cada uma com características específicas que a tornam mais ou menos adequada para diferentes pacientes e situações clínicas. Entre os corticosteroides inalados mais comuns, destacam-se a beclometasona, a budesonida, a fluticasona, a mometasona e o ciclesonida, cada uma com propriedades distintas que influenciam sua eficácia e perfil de segurança (Matera *et al.*, 2019).

A beclometasona foi um dos primeiros corticosteroides inalados a ser amplamente utilizado no tratamento da asma. Disponível em várias formas de inalação, incluindo inaladores de dose medida e nebulizadores, a beclometasona é conhecida por sua eficácia em doses relativamente baixas, o que a torna uma opção viável para pacientes que requerem controle prolongado da asma (Matera *et al.*, 2019). Contudo, seu uso a longo prazo, especialmente em doses altas, está associado a efeitos colaterais, como supressão do crescimento em crianças e risco de candidíase orofaríngea, uma infecção fúngica na boca.

A budesonida, outro corticosteroide amplamente utilizado, possui um perfil de segurança favorável e é frequentemente prescrita em terapias de longo prazo para a asma. A budesonida está disponível em várias formas, incluindo inaladores de pó seco e suspensões para nebulização, o que a torna versátil para uso em diferentes



faixas etárias, desde crianças pequenas até adultos. A budesonida é conhecida por sua rápida absorção pulmonar e por ter uma meia-vida curta, o que reduz o risco de efeitos colaterais sistêmicos, embora, como outros corticosteroides, o uso em doses altas por períodos prolongados possa estar associado a efeitos adversos (Williams, 2018).

A fluticasona, disponível como fluticasona propionato e fluticasona furoato, é um corticosteroide inalado de alta potência e é frequentemente utilizado em pacientes com asma moderada a grave. A fluticasona tem uma afinidade elevada pelos receptores de glicocorticoides, o que se traduz em uma potente ação anti-inflamatória mesmo em doses relativamente baixas. A fluticasona furoato, uma forma mais recente, foi desenvolvida para oferecer uma ação prolongada, permitindo regimes de dosagem uma vez ao dia, o que pode melhorar a adesão ao tratamento. Apesar de sua eficácia, a fluticasona, como outros corticosteroides de alta potência, deve ser utilizada com cautela para minimizar o risco de efeitos adversos, especialmente em crianças em crescimento (Daley-Yates *et al.*, 2023).

A mometasona é outro corticosteroide inalado de alta potência, frequentemente utilizado em combinação com outros agentes broncodilatadores para o tratamento da asma persistente. A mometasona é conhecida por seu perfil de liberação controlada e ação prolongada, o que permite o controle dos sintomas ao longo de todo o dia com uma única dose diária. Isso é benéfico para pacientes que têm dificuldade em aderir a regimes de dosagem mais frequentes. A mometasona também apresenta um baixo potencial de absorção sistêmica, o que contribui para um perfil de segurança favorável (Daley-Yates *et al.*, 2023).

Já a ciclesonida é um corticosteroide inalado pró-fármaco que é ativado somente após a inalação, diretamente nos pulmões, onde é convertido em sua forma ativa. Essa característica única reduz o risco de efeitos colaterais orofaríngeos, como candidíase, e minimiza a absorção sistêmica, o que faz da ciclesonida uma opção atraente para pacientes que necessitam de terapia a longo prazo, especialmente aqueles que já experimentaram efeitos adversos com outros corticosteroides inalados. Além disso, a ciclesonida oferece um controle eficaz dos sintomas asmáticos com um regime de dosagem uma vez ao dia, facilitando a adesão ao tratamento (Westergaard; Porsbjerg; Backer, 2015).

Além dessas moléculas, existem combinações de corticosteroides inalados com broncodilatadores de ação prolongada, como formoterol e salmeterol, que são frequentemente prescritas para o manejo da asma persistente moderada a grave. Essas combinações oferecem o benefício de um controle simultâneo da inflamação e do broncoespasmo, proporcionando uma melhoria na função pulmonar e na qualidade de vida dos pacientes (Kuna *et al.*, 2019). As combinações de corticosteroides com agonistas beta-2 de ação prolongada são especialmente úteis em regimes de manutenção, onde o objetivo é manter o controle da asma ao longo do tempo, minimizando a necessidade de terapias adicionais.

Em termos de administração, os corticosteroides inalados podem ser entregues aos pulmões por meio de

diferentes dispositivos, incluindo inaladores de dose medida, inaladores de pó seco e nebulizadores. Cada dispositivo tem suas próprias vantagens e desvantagens, e a escolha do dispositivo adequado deve levar em consideração a idade do paciente, a gravidade da asma e a preferência individual. A técnica de inalação é um fator crucial para garantir a eficácia do tratamento com corticosteroides inalados, pois uma técnica inadequada pode resultar em deposição insuficiente do medicamento nas vias aéreas, comprometendo o controle da asma (Vestbo *et al.*, 2013).

O mecanismo de ação dos corticosteroides inalados (CI) é fundamental para sua eficácia no tratamento da asma, especialmente em pacientes com formas persistentes da doença. Os corticosteroides inalados atuam predominantemente como potentes agentes anti-inflamatórios, modulando a resposta inflamatória das vias aéreas que é característica da asma. A inflamação crônica nas vias aéreas dos asmáticos é mediada por uma complexa rede de células imunológicas, incluindo eosinófilos, mastócitos, macrófagos, linfócitos T e células epiteliais, além de uma variedade de mediadores inflamatórios, como citocinas, quimiocinas e eicosanoides (Barnes, 2010). Os corticosteroides inalados exercem seus efeitos ao se ligar a receptores de glicocorticoides no citoplasma das células-alvo, modulando a transcrição gênica e, conseqüentemente, a produção de mediadores inflamatórios.

Uma vez dentro das células, os CI interagem com os receptores de glicocorticoides, formando um complexo que transloca para o núcleo celular. No núcleo, esse complexo atua como um fator de transcrição que regula a expressão de genes pró-inflamatórios, inibindo a síntese de citocinas como a interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-13 (IL-13), e outras moléculas envolvidas na perpetuação da inflamação asmática (Brussino *et al.*, 2017). Outrossim, os CI aumentam a produção de proteínas anti-inflamatórias, como a lipocortina-1, que inibe a fosfolipase A2, uma enzima crítica na produção de prostaglandinas e leucotrienos, mediadores lipídicos responsáveis pela broncoconstrição, permeabilidade vascular aumentada e recrutamento de células inflamatórias.

O resultado dessa modulação é uma redução da inflamação nas vias aéreas, o que se traduz em uma diminuição da hiper-responsividade brônquica, uma característica central da asma. A diminuição da inflamação também leva a uma redução na produção de muco, no edema da mucosa das vias aéreas e na obstrução ao fluxo de ar, melhorando assim a função pulmonar e aliviando os sintomas respiratórios dos pacientes (Bateman *et al.*, 2008). Além do mais, os CI reduzem a infiltração de eosinófilos nas vias aéreas, o que é importante, dado que a eosinofilia é um marcador de inflamação alérgica e está associada à gravidade da asma.

A eficácia terapêutica dos corticosteroides inalados é amplamente reconhecida em várias diretrizes internacionais para o manejo da asma, sendo recomendados como terapia de primeira linha para o controle a longo prazo da asma persistente. Estudos clínicos demonstram que os CI reduzem a frequência e a gravidade das exacerbações asmáticas, melhoram a qualidade de vida dos pacientes, reduzem a necessidade de hospitalizações e minimizam a

necessidade de uso de corticosteroides orais, que estão associados a uma maior incidência de efeitos adversos sistêmicos (Gina, 2020).

Ao comparar os corticosteroides inalados com outras terapias antiasmáticas, é importante destacar que, enquanto os CI atuam diretamente na inflamação subjacente à asma, outras classes de medicamentos têm mecanismos de ação diferentes e complementares. Os agonistas beta-2 de ação curta (SABA), como o salbutamol, por exemplo, são broncodilatadores que agem rapidamente para aliviar os sintomas agudos da asma, relaxando o músculo liso das vias aéreas. Todavia, os SABA não têm efeito sobre a inflamação subjacente e, portanto, não são adequados para o controle a longo prazo da asma. Seu uso frequente é um indicativo de asma mal controlada e pode levar a uma piora da doença ao longo do tempo (Rabe *et al.*, 2015).

Os agonistas beta-2 de ação prolongada (LABA), como formoterol e salmeterol, são frequentemente usados em combinação com corticosteroides inalados para melhorar o controle dos sintomas da asma persistente moderada a grave. Os LABA proporcionam broncodilatação sustentada por até 12 horas, o que é benéfico para o controle noturno dos sintomas e para a prevenção de crises durante o exercício. Porém, quando utilizados isoladamente, os LABA não abordam a inflamação subjacente e, portanto, seu uso sem a concomitante administração de CI não é recomendado devido ao risco de exacerbações graves e potencialmente fatais. A combinação de LABA com CI, por outro lado, oferece um tratamento eficaz que aborda tanto a inflamação quanto a broncoconstrição, proporcionando um controle superior da asma (Nhlbi, 2020).

Outra classe de medicamentos, os antagonistas dos receptores de leucotrienos (LTRA), como o montelucaste, oferece um efeito anti-inflamatório, embora menos potente que os CI. Os LTRA bloqueiam os efeitos dos leucotrienos, que são mediadores inflamatórios potentes produzidos principalmente por mastócitos e eosinófilos. Esses mediadores estão envolvidos na broncoconstrição, no aumento da permeabilidade vascular e na atração de células inflamatórias para as vias aéreas. Embora os LTRA sejam menos eficazes do que os CI na maioria dos pacientes com asma, eles podem ser úteis como terapia adicional ou alternativa em pacientes que não toleram corticosteroides ou que têm asma induzida por aspirina (Malmstrom *et al.*, 1999).

Os anticorpos monoclonais, como o omalizumabe, um anti-IgE, e os mais recentes agentes biológicos dirigidos contra IL-5 e seus receptores, como mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe, representam avanços importantes no tratamento da asma grave. Esses agentes são indicados para pacientes com asma grave eosinofílica ou alérgica que não respondem adequadamente ao tratamento padrão com CI e LABA. Os anticorpos monoclonais oferecem uma abordagem altamente específica, direcionando a inflamação subjacente com uma precisão que os corticosteroides não conseguem alcançar. Não obstante, devido ao custo elevado e ao risco de efeitos adversos, esses agentes são geralmente reservados para casos em que outras terapias falharam (Pavord *et al.*, 2012).

Os corticosteroides orais, como prednisona e prednisolona, são usados para controlar exacerbações graves da asma e em pacientes com asma grave e refratária. Embora eficazes na supressão rápida da inflamação, os corticosteroides orais estão associados a uma série de efeitos adversos graves, incluindo osteoporose, hipertensão, diabetes, supressão adrenal e retardo do crescimento em crianças. Por essa razão, os corticosteroides orais são preferencialmente utilizados por curtos períodos, e os CI são recomendados para o manejo a longo prazo (Busse *et al.*, 2021).

RISCOS A LONGO PRAZO DO USO DE CORTICOSTEROIDES INALADOS EM CRIANÇAS

Conforme já citado, como com qualquer terapia farmacológica, o uso prolongado de CI em pacientes pediátricos possui vários riscos, e os efeitos adversos associados a essa classe de medicamentos têm sido objeto de estudo e preocupação na prática clínica. A avaliação dos riscos a longo prazo do uso de CI em crianças é necessário para garantir que os benefícios do tratamento superem os possíveis efeitos adversos, especialmente em um grupo populacional tão vulnerável.

Entre os efeitos colaterais mais comuns associados ao uso prolongado de corticosteroides inalados em crianças, destacam-se as complicações orofaríngeas, como a candidíase oral e a disfonia. A candidíase oral, também conhecida como sapinho, é uma infecção fúngica causada por espécies de *Candida*, que pode ocorrer devido à deposição de corticosteroides na orofaringe durante a inalação. Embora essa condição seja geralmente benigna e tratável, ela pode causar desconforto e, em alguns casos, levar à interrupção ou à inadequada adesão ao tratamento (Merchant *et al.*, 2003).

A disfonia, ou rouquidão, é outro efeito colateral comum que resulta da ação local dos corticosteroides nas cordas vocais, levando à inflamação e à alteração temporária da voz. Esses efeitos adversos, embora não sejam graves, podem impactar a qualidade de vida das crianças e suas interações sociais, especialmente se não forem geridos adequadamente com medidas preventivas, como enxaguar a boca após a inalação e o uso de espaçadores (Thomson, 2001).

Um dos aspectos mais preocupantes do uso prolongado de corticosteroides inalados em crianças é o potencial impacto no crescimento e no desenvolvimento físico. Vários estudos clínicos têm sugerido que o uso de CI, principalmente em doses elevadas, pode estar associado a uma redução no crescimento estatural em crianças, especialmente durante os primeiros anos de tratamento. Esse efeito é atribuído à ação dos corticosteroides no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que regula a produção de hormônios do crescimento (Sher *et al.*, 2004).

Embora a magnitude desse impacto pareça ser dose-dependente e, em muitos casos, transitória, com a taxa de crescimento normalizando-se após o primeiro ano de uso, o risco de comprometimento do crescimento linear é uma preocupação válida para os profissionais de saúde. A importância desse efeito adverso é ainda mais acentuada pela necessidade de uso prolongado de CI em crianças com

asma persistente, o que pode levar a uma redução cumulativa na estatura final se não houver uma monitoração adequada e ajustes na dosagem (Kelly *et al.*, 2012).

Além do impacto no crescimento, outro risco associado ao uso prolongado de CI em crianças é a supressão adrenal. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ocorre quando o corpo reduz a produção endógena de cortisol em resposta ao uso contínuo de corticosteroides exógenos, mesmo na forma inalada. Embora os CI sejam menos propensos a causar supressão adrenal em comparação com os corticosteroides orais, esse risco não é inexistente, especialmente em doses mais altas ou com o uso prolongado (Dahl, 2006).

A supressão adrenal pode levar a uma insuficiência adrenal, uma condição potencialmente grave em que o corpo não consegue responder adequadamente ao estresse fisiológico, como infecções ou cirurgias, devido à produção insuficiente de cortisol. Em casos severos, isso pode resultar em crise adrenal, uma emergência médica que requer intervenção imediata. O monitoramento regular da função adrenal é, portanto, recomendado em crianças que necessitam de altas doses de CI por períodos prolongados, e a dosagem deve ser ajustada cuidadosamente para minimizar esse risco (Rachmilewitz *et al.*, 2007).

Outras complicações possíveis do uso a longo prazo de corticosteroides inalados em crianças incluem efeitos sobre a densidade óssea e o metabolismo. Embora a evidência seja menos robusta em comparação com os efeitos sobre o crescimento, alguns estudos sugerem que o uso prolongado de CI, especialmente em doses elevadas, pode estar associado a uma redução na densidade mineral óssea em crianças, o que, em teoria, poderia aumentar o risco de osteoporose e fraturas na idade adulta (Robinson *et al.*, 2011).

Os corticosteroides, ao interferirem no metabolismo do cálcio e na formação óssea, podem prejudicar o processo normal de mineralização óssea durante o crescimento. Embora a significância clínica desse efeito ainda não seja totalmente compreendida, ele ressalta a importância de uma monitoração cuidadosa do estado ósseo em crianças sob tratamento prolongado com CI, bem como a consideração de suplementação de cálcio e vitamina D em casos indicados (Loo *et al.*, 2016).

O uso prolongado de CI também pode ter efeitos metabólicos adversos, como a resistência à insulina e a dislipidemia, embora esses efeitos sejam mais comumente associados ao uso de corticosteroides sistêmicos. A resistência à insulina pode predispor a criança ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, especialmente se houver fatores de risco adicionais, como obesidade. A dislipidemia, caracterizada por níveis anormais de lipídios no sangue, pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares mais tarde na vida. Embora esses riscos sejam considerados baixos em comparação com os benefícios do controle da asma, eles sublinham a necessidade de uma abordagem equilibrada no uso de CI, que envolva a menor dose eficaz possível para o controle da doença (Stempien *et al.*, 2007). Outros efeitos adversos relatados incluem alterações no humor e no comportamento, como irritabilidade, ansiedade e, em casos raros, sintomas de depressão. Embora esses

efeitos sejam geralmente leves e transitórios, eles podem ter um impacto no bem-estar emocional e na qualidade de vida das crianças, principalmente aquelas em uso prolongado de CI. É importante que os cuidadores e os profissionais de saúde estejam atentos a esses sinais e forneçam apoio adequado, ajustando o tratamento conforme necessário (Murphy *et al.*, 2003).

Igualmente, é preciso reconhecer que, apesar dos riscos potenciais associados ao uso prolongado de corticosteroides inalados em crianças, esses medicamentos continuam sendo a opção de tratamento mais eficaz para a asma persistente, e seus benefícios geralmente superam os riscos, especialmente quando utilizados de maneira adequada e monitorada. A abordagem ideal envolve o uso da menor dose eficaz para o controle dos sintomas e a inflamação, juntamente com estratégias de monitoramento regular para identificar e mitigar qualquer efeito adverso precoce (Guilbert *et al.*, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo deste artigo, foram analisados os diversos aspectos relacionados ao uso de corticosteroides inalados em crianças com asma persistente, destacando-se os benefícios terapêuticos e os potenciais riscos associados ao tratamento prolongado.

Com base na revisão da literatura, pôde-se concluir que os corticosteroides inalados representam a abordagem mais efetiva para o controle da inflamação crônica das vias aéreas, característica central da asma persistente, proporcionando uma redução na frequência e gravidade das exacerbações, bem como uma melhora substancial na qualidade de vida dos pacientes pediátricos. Os CI mostraram-se importantes para prevenir a progressão da doença e minimizar o risco de remodelação das vias aéreas, fatores que poderiam comprometer a função pulmonar a longo prazo.

Entretanto, os riscos a longo prazo do uso contínuo de CI em crianças, embora geralmente superados pelos benefícios, mereceram uma atenção cuidadosa, pois, foi constatado que os efeitos colaterais comuns, como candidíase orofaríngea e disфонia, ainda que manejáveis, requereram medidas preventivas e educativas para assegurar a adesão ao tratamento.

Do mesmo modo, os impactos no crescimento e desenvolvimento físico revelaram-se preocupações, especialmente em casos em que doses elevadas de CI foram necessárias por períodos prolongados. Embora a redução no crescimento estatural tenha se mostrado, em muitos casos, transitória e dependente da dose, a necessidade de monitoramento e ajustes terapêuticos tornou-se evidente para minimizar quaisquer efeitos adversos duradouros.

Em adição, os riscos de supressão adrenal, apesar de menos frequentes com CI em comparação com corticosteroides sistêmicos, não puderam ser desconsiderados, especialmente em crianças expostas a doses mais altas. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e os possíveis efeitos sobre a densidade óssea e o metabolismo sublinharam a importância de uma abordagem terapêutica que equilibrou a eficácia no controle da asma



com a minimização de efeitos sistêmicos adversos.

Com base no que foi discutido, concluiu-se que a administração de corticosteroides inalados em crianças com asma persistente deve ser conduzida com uma vigilância clínica contínua, priorizando-se o uso da menor dose efetiva para o controle da doença e a implementação de estratégias de monitoramento dos possíveis efeitos colaterais. A personalização do tratamento, baseada nas características individuais de cada paciente, e a educação contínua de pacientes e cuidadores foram consideradas indispensáveis para o sucesso do manejo da asma, garantindo que os benefícios terapêuticos dos CI sejam plenamente alcançados sem comprometer o crescimento e o desenvolvimento das crianças.

Assim, este estudo reafirmou a posição dos corticosteroides inalados como a terapia de escolha para a asma persistente em crianças, ao mesmo tempo em que ressaltou a necessidade de um acompanhamento para mitigar os riscos a longo prazo, promovendo, dessa forma, uma abordagem terapêutica que seja segura, eficaz e centrada no paciente.

REFERÊNCIAS

ABUJABAL, R. et al. Role of IL-5 in asthma and airway remodelling. **Clinical & Experimental Allergy**, 2024.

ALBAIDI, A. H.; ALSAMARAI, A. M.; ALSAMARAI, M. A. Inflammation in asthma pathogenesis: role of T cells, macrophages, epithelial cells and type 2 inflammation. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)**, v. 20, n. 4, p. 317-332, 2021.

AYAKANNU, R. et al. Relationship between various cytokines implicated in asthma. **Human immunology**, v. 80, n. 9, p. 755-763, 2019.

BARNES, C. B.; ULRİK, C. S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. **Respiratory care**, v. 60, n. 3, p. 455-468, 2015.

BARNES, P. J. Inhaled corticosteroids. **Pharmaceuticals**, v. 3, n. 3, p. 514-540, 2010.

BATEMAN, E. D. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 1, p. 143-178, 2008.

BRUSSINO, L. et al. Inhaled corticosteroids in asthma: Friend or foe? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 7, p. 1361, 2017.

BUSSE, W. W. et al. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2020. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, p. S1-S2, 2021.

CARAMORI, G. et al. Corticosteroids. **Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology**, p. 661-688, 2019.

DAHL, R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 8, p. 1307-1317, 2006.

DALEY-YATES, P. et al. Assessing the effects of changing patterns of inhaled corticosteroid dosing and adherence with fluticasone furoate and budesonide on asthma management. **Advances in Therapy**, v. 40, n. 9, p. 4042-4059, 2023.

GINA. **Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention**. 2020. Disponível em: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Acesso em: 10 ago. 2024.

GUILBERT, T. W. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 19, p. 1985-1997, 2006.

HANDAYANI, R. N. et al. The effect of asthma exercise on cortisol hormone and interleukin-5 in the Indonesian patients with persistent asthma. **J Nat Sc Biol Med**, v. 10, n. 2, p. 193-6, 2019.

HEFFLER, E. et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 6, n. 3, p. 776-781, 2018.

HELLINGS, P. W.; STEELANT, B. Epithelial barriers in allergy and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 145, n. 6, p. 1499-1509, 2020.

KELLY, H. W. et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 10, p. 904-912, 2012.

KUNA, P. et al. Asthma management: A review of current strategies. **Advances in Therapy**, v. 36, n. 3, p. 798-814, 2019.

LOO, E. X. L. et al. Impact of inhaled corticosteroids on bone mineral density in children: A systematic review. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 46, n. 4, p. 434-448, 2016.

MALMSTROM, K. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 3, p. 147-152, 1999.

MARTIN ALONSO, A.; SAGLANI, S. Mechanisms mediating pediatric severe asthma and potential novel therapies. **Frontiers in pediatrics**, v. 5, p. 154, 2017.



- MATERA, M. G. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 58, p. 101828, 2019.
- MCGEACHIE, M. J. et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 19, p. 1842-1852, 2016.
- MERCHANT, R. et al. Oral candidiasis in children receiving inhaled steroids: An investigation using cross-sectional survey methodology. **Pediatrics**, v. 112, n. 5, p. e343-e346, 2003.
- MORIANOS, I.; SEMITEKOLOU, M. Dendritic cells: critical regulators of allergic asthma. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 21, p. 7930, 2020.
- MURPHY, K. R. et al. Behavioral and emotional impact of asthma inhaler and corticosteroid use in children. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 90, n. 5, p. 476-481, 2003.
- NHLBI. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report. 2020. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma>. Acesso em: 10 ago. 2024.
- PAVORD, I. D. et al. The anti-IL-5 monoclonal antibody mepolizumab in the treatment of eosinophilic asthma. **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 13, p. 1198-1207, 2012.
- RABE, K. F. et al. The role of long-acting β_2 -agonists in the management of asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 3, p. 251-259, 2015.
- RACHMILEWITZ, M. et al. Adrenal suppression induced by inhaled corticosteroids: A matter of dose. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 2, p. 147-155, 2007.
- ROBINSON, P. D. et al. Effect of inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density in children. **Pediatrics**, v. 127, n. 6, p. e1480-e1487, 2011.
- SHER, E. R. et al. Inhaled corticosteroids and growth in children with asthma: A meta-analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 10, p. 1185-1190, 2004.
- SHI, F.; ZHANG, Y.; QIU, C. Gene polymorphisms in asthma: a narrative review. **Annals of translational medicine**, v. 10, n. 12, 2022.
- STEMPIEN, M. J.; THISTLETHWAITE, D.. Metabolic side effects of inhaled corticosteroids: A comparison with oral corticosteroids. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 8, p. 961-968, 2007.
- THOMSON, N. C. Recent developments in inhaled therapy in asthma: What is new and what is coming? **European Respiratory Review**, v. 10, n. 2, p. 203-210, 2001.
- VESTBO, J. et al. Inhaler choice in adults with asthma or COPD. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 22, n. 4, p. 429-437, 2013.
- WAGH, R. D.; KHADE, M. P.; LD, H. Asthma: A comprehensive outlook. **International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology**, v. 10, n. 1, p. 691-698, 2022.
- WESTERGAARD, C. G.; PORSEBJERG, C.; BACKER, V. Emerging corticosteroid agonists for the treatment of asthma. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 20, n. 4, p. 653-662, 2015.
- WILLIAMS, D. M. Clinical pharmacology of corticosteroids. **Respiratory care**, v. 63, n. 6, p. 655-670, 2018.
- ZHANG, L.; LASMAR, L. B.; CASTRO-RODRIGUEZ, J. A. The impact of asthma and its treatment on growth: an evidence-based review. **Jornal de pediatria**, v. 95, n. Suppl 1, p. S10-S22, 2019.

