

EFEITOS COLATERAIS DA CORTICOTERAPIA PROLONGADA NO TRATAMENTO DA ASMA

Side-effects of prolonged use of inhaled corticotherapy to treat asthma

Nulma Souto Jentsch¹, Francisco José Ferreira da Silveira¹, Beatriz Heitman Gomes Valente², Vinícius Orsine Gomes Girardi¹, Luiz Henrique Batista Lott¹

RESUMO

INTRODUÇÃO: A asma é caracterizada pela hiperresponsividade das vias aéreas e inflamação, que podem ter muitas repercussões clínicas. Corticóides inalatórios (CI) são a primeira opção para o tratamento. **OBJETIVO:** Avaliar os efeitos colaterais (EC) decorrentes do uso prolongado de CI para tratamento da asma em crianças e adolescentes. **MÉTODOS:** Estudo transversal com 79 participantes, de 4 a 18 anos, com mais de um ano de tratamento com CI, pertencentes ao Serviço de Pneumologia da URS Campos Sales do SUS-Belo Horizonte. Foram avaliadas as alterações de pele (atrofia, equimoses e púrpuras), olhos (catarata e glaucoma), mucosas das vias aéreas (tosse, rouquidão e candidíase), e a dosagem do cortisol plasmático e índice pondero-estatural. Para descrever as variáveis qualitativas foram utilizadas as frequências absoluta e relativa. As variáveis quantitativas foram descritas utilizando a média e o desvio padrão. Para comparação das variáveis qualitativas com o tempo de CI, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para correlação entre as variáveis quantitativas com o tempo de CI, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. **RESULTADOS:** Os EC mais encontrados foram tosse (24%) logo após o CI e rouquidão (17,7%). Dos 46 pacientes aptos a realizarem exames oftalmológicos (58,2%), um apresentou catarata e outro hipertensão ocular limítrofe. A dosagem do cortisol foi baixa em 24 participantes (30,4%). **CONCLUSÕES:** Os EC decorrentes do uso de CI devem ser avaliados, visando reduzir riscos e aumentar benefícios. Este estudo compreendeu 79 pacientes. A amostra é pequena, mas os resultados estão alinhados com pesquisas maiores já realizadas, exceto hipertensão ocular limítrofe.

Palavras-chave: Asma. Corticoide inalatório. Efeitos colaterais.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Asthma is characterized by airway hyperresponsivity and inflammation with clinical repercussion. Inhaled corticosteroids (IC) are the first choice for treatment. **OBJECTIVE:** To evaluate the side effects (SE) resulting from prolonged use of IC to treat asthma in children and adolescents. **METHODS:** A cross-sectional study with 79 participants, aged 4 to 18, with over one year of treatment with IC at the pulmonology clinic at URS Campos Sales SUS-Belo Horizonte. Participants were evaluated on changes in the skin (atrophy, ecchymosis and purpura), eye (cataract, glaucoma), mucosal airway (cough, hoarseness and candidiasis), plasma cortisol and weight-height index. To describe the qualitative variables we used the absolute and relative frequencies, while to describe the quantitative variables were used the mean and standard deviation. To compare qualitative variables with a time of CI, the Mann-Whitney test was used, while to verify the correlation between quantitative variables with a time of CI, we calculated the Spearman correlation coefficient. **RESULTS:** SE most observed were cough (24,0%) after the use of medication and hoarseness (17,7%). Two patients out of 46 that were able to be submitted to ocular examination (58.2%) one had cataracts and another had borderline ocular hypertension. The plasma cortisol levels were low in 24 participants (30,4%). **CONCLUSION:** Side effects due to prolonged use of IC should be evaluated, targeting towards diminishing risks and increasing benefits. This particular study only comprehends the SE in 79 patients, a small sample, whose results are aligned with wider researches already finished in the same field, except borderline ocular hypertension

Keywords: Asthma. Inhaled corticotherapy. Side effects.

¹ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Faculdade de Minas – FAMINAS, Belo Horizonte (MG), Brasil.

Autor correspondente: Nulma Souto Jentsch - Rua Raul Pompéia, 64, sala 306, São Pedro, Belo Horizonte (MG), Brasil - E-mail: nulma@uai.com.br - Telefone: 55 31 3227-7089

INTRODUÇÃO

A asma constitui uma síndrome complexa, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas em decorrência de reação inflamatória multicelular, que pode ocasionar obstrução da passagem do ar¹. Corticoides inalatórios (CI) são recomendados como primeira escolha no tratamento dos sintomas da asma persistente². A corticoterapia inalatória é altamente efetiva na redução da inflamação das vias aéreas, na melhora da função pulmonar e nos sintomas da asma, além de reduzir as exacerbações da doença³. Apesar do tratamento com CI ter se mostrado eficaz no controle da doença, pacientes, cuidadores e profissionais de saúde ainda se mostram preocupados com os possíveis efeitos colaterais decorrentes de seu uso⁴.

É reconhecida em adultos a possibilidade de aumento da pressão intraocular (PIO) e glaucoma com o uso de CI prolongado, porém em crianças apenas a catarata é descrita⁵⁻⁸. Nas mucosas nasal e oral, podem ser responsáveis por tosse e rouquidão logo após o uso do CI⁹. Os CI podem também suprimir a função da adrenal¹⁰ e suprimir ou atrasar o crescimento estatural da criança^{10,11}.

O objetivo deste estudo foi verificar associação de eventos adversos com o uso prolongado de CI em crianças de 4 a 18 anos com diagnóstico de asma persistente leve, moderada ou grave, classificada de acordo com os critérios da Iniciativa Global para a Asma (GINA)¹².

MÉTODO

Este é um estudo do tipo transversal realizado na Unidade de Referência Secundária (URS) Campos Sales, unidade de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS), da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (PBH) em Minas Gerais, referência para o atendimento ambulatorial de pneumologia pediátrica e do Programa da Criança que Chia da PBH. O estudo transcorreu entre fevereiro de 2012 e fevereiro de 2013. A PBH forneceu gratuitamente a todos os participantes o CI em uso durante toda a pesquisa.

Os CI utilizados incluem: Dipropionato de Beclometasona (DPB), nas doses de 50µg/jato e 250µg/jato e o Propionato de Fluticasona 125µg/jato associado ao Xinafoato de Salmeterol 25µg/jato (Fluti+Sal). Além disso, todos utilizaram Salbutamol spray 100µg/jato para resgate das exacerbações. Na aplicação dos *sprays* foi utilizado o espaçador valvulado. A variação do tipo e dose do corticosteroide inalatório se deveu à classificação de asma persistente leve, moderada ou grave, e também as diferenças entre o sexo masculino e feminino. Comparar tipos e doses diferentes pode interferir nos resultados encontrados.

Os critérios de inclusão foram crianças de 4 a 18 anos de idade que estavam em uso do CI por pelo menos um ano, e que tinham o diagnóstico de asma persistente

leve, moderada ou grave, classificada de acordo com os critérios da Iniciativa Global para a Asma (GINA)¹². A variação de idade foi devido a forma de entrada consecutiva de todos os asmáticos que preenchiam os critérios de inclusão. Os critérios de exclusão foram principalmente para os asmáticos com menor tempo de uso de CI, portadores de asma intermitente ou comorbidades e os que não quiseram participar da pesquisa. A amostra foi de conveniência dos pesquisadores e a entrada no estudo foi consecutiva para aqueles elegíveis para o estudo.

A amostra foi calculada considerando um percentual de 10% de aparecimento de efeitos colaterais, e com um nível de significância de 0,05. Obteve-se um número de 80 pacientes a serem pesquisados. Foram convidados a participar todos os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, perfazendo um total de 79 pacientes. A abordagem foi feita após a realização da consulta. Os responsáveis foram convidados a participar da pesquisa e, após a autorização, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Ciências Médicas/Faculdade de Ciências Médicas sob o número 0076.0.418.410-11.

Foram colhidas informações sócio-demográficas como idade, sexo, renda familiar e CI em uso (nome, dose e tempo de tratamento), e possíveis efeitos colaterais como alterações de mucosas oral e nasal (tosse ou rouquidão imediata após o uso do spray), alterações de pele (atrofia, equimoses e púrpura), além de dados antropométricos (peso e comprimento/estatura e índice de massa corporal). Os exames complementares realizados foram dosagem de cortisol plasmático às 08:00h e exame oftalmológico. No exame oftalmológico foram realizados vários testes incluindo a acuidade visual sem correção para longe através de tabela de Snellen®, auto refração objetiva dinâmica no aparelho Shin Nippon®(Estados Unidos), tonometria pneumática, medida da escavação do disco óptico, videoceratoscopia computadorizada, biomicroscopia do segmento anterior, biomicroscopia do polo posterior com lente de 66D, e retinografia computadorizada colorida do polo posterior, sendo que os três últimos exames foram realizados sob midríase farmacológica. A dosagem do cortisol plasmático foi realizada em um único laboratório de referência do SUS-BH com valores normais variando de 6,7 a 22,3 mcg/dL.

Para descrever as variáveis qualitativas foram utilizadas a frequência absoluta e a relativa, enquanto que para descrever as variáveis quantitativas foram utilizadas a média e o desvio padrão. Na comparação das variáveis qualitativas com o tempo de CI foi utilizado o teste de Mann-Whitney, enquanto que para verificar a correlação entre as variáveis quantitativas com o tempo de CI foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. O software utilizado na análise foi o R versão 3.1.2. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

A amostra total compõe-se de 79 pacientes, sendo destes 40 (50,6%) do sexo masculino e 47 (59,4%) pertencentes a famílias com renda total de até 2 salários mínimos. Os CI utilizados durante todo o curso da pesquisa foram o DPB em 58 participantes (73,4%), nas doses de 200 a 500µg/dia e Fluti+sal em 21 (28,8%), na dose de 250µg/dia. O tempo de CI mais frequente foi de 1 até 4 anos, com 34 (43,0%) dos pesquisados. Essas informações estão contidas na Tabela 1. No geral, os eventos adversos mais declarados foram tosse após o uso do CI em 19 (24,0%), rouquidão em 14 pacientes (17,7%). O exame oftalmológico foi realizado 58,2% dos participantes.

Quanto ao percentil de altura encontrado, apenas 10 participantes (13,0%) apresentavam o percentil menor

que 25. A correlação de Pearson entre estatura e cortisol demonstrou-se moderada e negativa (-0,37).

Apenas uma criança apresentou alteração da pressão ocular, e uma apresentava catarata. Os discos ópticos examinados apresentaram aspecto normal, sem sinais de glaucoma.

O nível médio de cortisol plasmático colhido às 8 horas da manhã foi de 8,9 com um desvio padrão de 4,0. Na amostra, 69,9% dos participantes apresentavam níveis normais e 30,1% apresentavam baixos níveis. Essas informações estão contidas na Tabela 2.

A Tabela 3 apresenta as comparações do tempo de CI com as seguintes variáveis qualitativas: alteração da pressão ocular, e qualidade da visão e nível de cortisol plasmático que não apresentaram uma influência significativa sobre o tempo de CI.

Tabela 1 Características da população estudada (n=79)

Variáveis	n (%)
Sexo	Feminino 40 (50,6)
	Masculino 39 (49,4)
Percentil de Peso	Menor que 25 14 (17,7)
	25– 50 14 (17,7)
	51– 75 20 (25,3)
	>75 31(39,3)
Percentil de Altura	Menor que 25 10 (13,0)
	25– 50 24 (30,3)
	51– 75 21 (26,4)
	>75 24 (30,3)
Renda	Até 2 SM 47 (59,4)
	Mais que 2 SM 32 (40,6)
Número de internações	Menor que 2 43 (54,4)
	2 – 5 20 (25,3)
	>5 16 (20,3)
Tempo CI (anos)	1 – 4 34 (43,0)
	4 – 7 22 (27,9)
	>7 23 (29,1)

Tabela 2. Características clínicas da população estudada

Variáveis	Características	n (%)
Alteração da pressão ocular em pelo menos um dos olhos	Alterado	1 (2,2)
	Normal	45 (97,8)
Alteração no cristalino em pelo menos um dos olhos	Transparente	45 (97,8)
	Não transparente	1 (2,2)
Visão	Boa	36 (78,3)
	Médio/Ruim	10 (21,7)
Cortisol	Baixo	24 (30,4)
	Normal	55 (69,6)
Cortisol	média ± desvio-padrão	8,9 ± 4,0
Idade (anos)	média ± desvio-padrão	8,31 ± 3,83
IMC	média ± desvio-padrão	18,49 ± 4,87
Número internações	média ± desvio-padrão	1,84 ± 2,29

Tabela 03. Comparação do tempo de CI com as variáveis do estudo

Tempo CI		n	Média	E.P.	1º Q	Mediana	3º Q	Valor-p ¹
Alteração da pressão ocular	Alterado	2	1,5	NA	1,5	1,5	1,5	0,132
	Normal	44	4,75	0,38	2,9	4	6,6	
Visão	Boa	36	4,53	0,43	2,4	4	6,6	0,435
	Médio/Ruim	10	5,19	0,8	3	5,5	6,2	
Cortisol	Baixo	24	4,59	0,53	3	4	6,2	0,742
	Normal	55	4,62	0,48	2,8	3,45	7	

(¹) Teste Mann-Whitney; NA: não se aplica

Na Figura 1 demonstra-se que não houve correlação significativa entre o tempo de CI e o nível de cortisol plasmático.

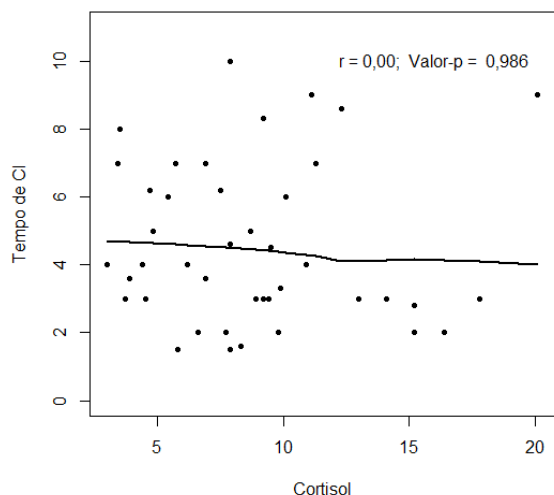


Figura 01. Correlação de Spearman com tempo de CI e nível de cortisol

DISCUSSÃO

O uso de CI está preconizado no tratamento da asma com o objetivo de diminuir o processo inflamatório e aumentar o controle da doença. No tratamento prolongado, ou seja, aquele com duração maior que um ano, pode ocorrer efeitos colaterais indesejáveis. Esses são consequências da possível passagem sistêmica do CI e dependentes da dose, duração e molécula utilizada no tratamento¹². Na atual pesquisa foram usadas doses baixas ou intermediárias de CI, sendo a maior dose de DPB a de 500µg/dia e a de Fluti+Sal 250µg/dia.

Na pele, os CI podem causar atrofia cutânea, que se torna mais frequente quando a dose utilizada é maior que 1000µg/dia de DPB ou outro CI equivalente. Outra consequência observada é a fragilidade cutânea representada pela presença de púrpuras e equimoses¹³. Na nossa amostra encontramos um participante que apresentava adelgaçamento de pele e dois com equimoses. Não foram encontrados púrpuras em nenhum participante, o que contraria o estudo de Capewell et al., que encontraram 47% de ocorrência de púrpura em pacientes em tratamento com CI há mais de um ano¹⁴.

Do ponto de vista oftalmológico, as alterações encontradas nos exames de dois participantes podem não ter relação com o uso do CI. A criança que apresentou hipertensão ocular limitrofe sem outras alterações será acompanhada no serviço. O caso de catarata encontrado em nosso estudo corrobora os relatos na literatura¹⁵⁻¹⁷.

Na mucosa das vias aéreas pode haver a presença de tosse, rouquidão e candidíase oral. A tosse, presente em 24% dos participantes, é um sintoma da asma e atribuída ao uso do CI não é fácil, mas é caracterizada por

surgir e desaparecer em poucos minutos após a aplicação¹⁸. A rouquidão, relatada em 17,7% dos pacientes, desaparece ao cessar o tratamento. Candidíase oral pode se apresentar por xerostomia e prurido na boca, sensação de sede e distúrbio de deglutição, além de que a frequência aumenta com doses maiores de 800µg de DPB⁹. A dermatite perioral pode ocorrer ocasionalmente e regride com a interrupção do tratamento¹⁹. Na nossa casuística houve um caso de dermatite perioral e quatro de candidíase oral. Foi enfatizado aos participantes a lavagem bucal após o uso do CI.

Os efeitos na suprarrenal se devem à absorção sistêmica da droga utilizada e ao *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipofisário, levando a diminuição da produção de glicocorticoides^{20,21}. A dosagem do cortisol plasmático às 7-8 horas da manhã, que corresponde ao nível mais elevado do cortisol dentro do ciclo circadiano, pode demonstrar a supressão da adrenal. Porém, estudos mostram que doses iguais ou inferiores a 400µg de DPB não levam a este efeito²²⁻²⁶. Nossa pesquisa contradiz esses achados, pois utilizamos doses menores de 400µg de DPB e mesmo assim encontramos valores de cortisol plasmático baixo, porém a correlação de Spearman do tempo de CI e nível de cortisol não foi significativa. Outros exames como o estímulo do ACTH se fazem necessário para melhor avaliação da suprarrenal.

A estatura final pode estar acometida quando se usa CI por tempo prolongado²⁷. Na nossa amostra, apenas 10 (13,0%) apresentaram estatura abaixo do percentil 25. Os pacientes mais afetados na perda da estatura são os do sexo feminino, início precoce de uso do CI e os que, ao início do tratamento, já possuíam déficit estatural. Segundo Kelly et al. a perda de 0,7 a 1,5 cm na estatura final na idade adulta não compromete a vida do indivíduo, mas deixar de tratar a asma pode ser fatal¹¹.

CONCLUSÃO

Os CI são a primeira escolha no tratamento da asma, e seus efeitos benéficos no controle da doença são consagrados na literatura. Contudo, os efeitos adversos decorrentes da medicação devem ser avaliados, visando reduzir riscos e aumentar benefícios. Este estudo compreendeu as reações adversas em 79 pacientes e, apesar da amostra ser pequena, seus resultados estão alinhados com os de estudos maiores já realizados na mesma área, exceto a hipertensão ocular limitrofe.

REFERÊNCIAS

1. Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;119(3):558-62.
2. Peters SP. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma. *J Natl Med Assoc.* 2006; 98(6): 851-61.
3. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics.* 2009; 123(1): 353-66.
4. Skoner JD, Schaffner TJ, Schad CA, Kwon AY, Skoner DP. Addressing steroid phobia: improving the risk-benefit ratio with new agents. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(4):358-64.

5. Nootheti S, Bielory L. Risk of cataracts and glaucoma with inhaled steroid use in children. *Compr Ophthalmol Update*. 2006; 7(1): 31-9.
6. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000. 11(6): 478-83.
7. Alsaadi MM, Osuagwu UL, Almubrad TM. Effects of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma. *MEAJO*. 2012. 19(3): 314-19.
8. Behbehani AH, Owayed AF, Hijazi ZM, Eslah EA, Al-Jazzaf AM. Cataract and ocular hypertension in children on inhaled corticosteroid therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2005; 42(1): 23-7.
9. Williamson IJ, Matusiewicz, Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur Respir J*. 1995;8:590-2.
10. Arend EE, Fisher GB, Mocelin H, Medeiros L. Inhaled corticosteroids: effects on growth and adrenal suppression. *J Bras Pneumol*. 2005;31(4):341-9.
11. Kelly HW, Sternberg AL, Leshner R, Fuhlbrigg AL, Williams P, Zeiger RS et al. Effects of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *New Engl J Med* 2012;367(10):904-12.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Disponível em www.ginasthma.org. Acessado em 24/06/2018.
13. Guillot B. Skin reactions to inhaled corticosteroids. Clinical aspects, incidence, avoidance and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:107-11.
14. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ*. 1990;300(6739):1548-51.
15. Emin O, Fatih M, Mustafa O, Nedim S, Osman C. Evaluation impact of long-term usage of inhaled fluticasone propionate on ocular functions in children with asthma. *Steroids*, 2011; 76(6): 548-52.
16. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology*, 1999; 106(12): 2301-6.
17. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology*, 2009; 116(4): 652-7.
18. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Clayton RM, Shenoj PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax*. 1983;8:13-21.
19. Fukushima C, Shimoda T, Tomari S, Obase Y, Miyazaki Y, Matsuse H, Kohno S. Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid: comparison between fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90: 646-51.
20. Zollner EW, Lombard C, Galal U, Hough S, Ivisen E, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled and nasal corticosteroids- more common than expected? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7-8):529-34.
21. Khoury KI, Kim H, Chan ES, Leek TV, Noya F. CSACI position statement: systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015; 11(1): 9.
22. Sim D, Griffith A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J*. 2003;21:633-6.
23. Roizen J, Alter C, Bamba V. Recent research on inhaled corticosteroids and growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*;19(1): 53-6.
24. Stollof SW, Kelly HW. Updates on the use of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(4):337-44.
25. Zollner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough S, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamio-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1512-9.
26. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet*. 1996;334:27-9.
27. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mile L, LeRoux P, Brouard J, Huiart L. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age and device. *Allergy*. 2001;56:994-8.