

As consequências do uso prolongado de corticosteroides inalatórios em crianças com asma

Consequences of prolonged use of inhaled corticosteroids in children with asthma

Consecuencias del uso prolongado de corticoides inhalados en niños con asma

Leonardo Sousa Gomes¹, Paula Mendes Ribeiro e Oliveira¹, Carlena Góes Reis², Tiago Carneiro Cardoso¹, Gabriel Meira Xavier¹, Vítor Andrade de Araújo¹, Ana Carolina Sousa Gomes³, Heitor de Sousa Mota¹.

RESUMO

Objetivo: Compreender as consequências do uso prolongado de Corticosteroides Inalatórios (CI) em crianças com asma. **Revisão bibliográfica:** Quando a asma não é bem controlada com altas doses de CI é provável que ocorram efeitos colaterais sistêmicos. Ademais, tais efeitos colaterais podem ocorrer devido à deposição local de corticoide na orofaringe e laringe. Dentre os efeitos da deposição local, tem-se a disfonia. Outra preocupação é sobre a influência dos CI no sistema esquelético, pois podem causar desaceleração do crescimento e aumento do risco de osteoporose em crianças. Os glicocorticóides também inibem a absorção intestinal de cálcio, aumentam a excreção urinária de cálcio e interrompem a formação óssea, o que pode afetar negativamente a crescimento. Não obstante, durante a inalação, parte da dose pode ser absorvida pelo trato gastrointestinal, entrando posteriormente na circulação causando efeitos colaterais sistêmicos. **Considerações finais:** Para crianças com asma persistente, os CI são medicamentos altamente eficazes que, quando prescritos e monitorados criteriosamente, têm benefícios que excedem claramente os riscos potenciais.

Palavras-chave: Asma, Antiasmáticos, Corticosteroides, Assistência Integral à Saúde da Criança.

ABSTRACT

Objective: To understand the consequences of prolonged use of Inhaled Corticosteroids (IC) in children with asthma. **Review bibliographic:** When asthma is not well controlled with high doses of IC, systemic side effects are likely to occur. Furthermore, such side effects may occur due to local deposition of corticosteroids in the oropharynx and larynx. Among the effects of local deposition, there is dysphonia. Another concern is about the influence of ICs on the skeletal system, as they can cause growth deceleration and an increased risk of osteoporosis in children. Glucocorticoids also inhibit intestinal calcium absorption, increase urinary calcium excretion, and disrupt bone formation, which can negatively affect growth. However, during inhalation, part of the dose may be absorbed from the gastrointestinal tract, later entering the circulation causing systemic side effects. **Final considerations:** For children with persistent asthma, ICs are highly effective drugs that, when carefully prescribed and monitored, have benefits that clearly exceed the potential risks.

Keywords: Asthma, Antiasthmatics, Corticosteroids, Comprehensive Child Health Care.

RESUMEN

Objetivo: Comprender las consecuencias del uso prolongado de Corticoides Inhalados (CI) en niños con asma. **Revisión bibliográfica:** Cuando el asma no se controla bien con dosis altas de CI, es probable que se presenten efectos secundarios sistémicos. Además, tales efectos secundarios pueden ocurrir debido a la deposición local de corticosteroides en la orofaringe y la laringe. Entre los efectos del depósito local se encuentra la disfonía. Otra preocupación es la influencia de los CI en el sistema esquelético, ya que pueden provocar una desaceleración del crecimiento y un mayor riesgo de osteoporosis en los niños. Los

¹ Faculdade Santo Agostinho (FASA), Vitória da Conquista – BA.

² Universidade CEUMA, São Luís – MA.

³ Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi – TO.

glucocorticoides también iniben la absorción intestinal de calcio, aumentan la excreción urinaria de calcio y alteran la formación ósea, lo que puede afectar negativamente el crecimiento. Sin embargo, durante la inhalación, parte de la dosis puede ser absorbida desde el tracto gastrointestinal, ingresando posteriormente a la circulación causando efectos secundarios sistémicos. **Consideraciones finales:** Para los niños con asma persistente, los IC son medicamentos altamente efectivos que, cuando se recetan y controlan cuidadosamente, tienen beneficios que superan claramente los riesgos potenciales.

Palabras clave: Asma, Antiasmáticos, Corticoides, Atención Integral de Salud Infantil.

INTRODUÇÃO

A asma é uma patologia que afeta cerca de 330 milhões de pessoas em todo o mundo e que há três décadas tem aumentado sua ocorrência. Mesmo que afete todas as idades e raças, sua predominância é na população infantil, com estimativas no Brasil de prevalência próximo de 19% em crianças e 24% em adolescentes. Além disso, a maioria das crianças portadoras de asma apresenta a forma leve ou moderada da doença, e uma pequena parcela manifesta a forma grave, quando precisa de terapia de manutenção agressiva por meses ou que permanece difícil seu tratamento (LOHMANN PM, et al., 2020).

Para dificultar ainda mais, a asma detêm de variados fenótipos, ou seja, vários tipos de asma, influenciada por fatores genético, ambientais e ocupacionais. Além da prescrição incorreta de corticosteroides inaláveis, técnica inalatória inadequada, dispositivo inadequado para a idade da criança, seja por tamanho ou capacidade do aparelho, aderência insuficiente ao tratamento e a falta de educação familiar sobre a patologia, acabam por piorar o quadro da Asma Grave (AG). Outros fatores, porém, complexos, também contribuem para a asma grave, entre eles a exposição persistente à alérgenos e fumaça do tabaco (BARKSKY EE, et al., 2018).

O quadro grave é caracterizado pelo aumento da resistência das vias aéreas, hiperinsuflação dos pulmões e elevado espaço morto fisiológico, que em conjunto levam à hipercapnia. Somado a isso, ocorrem sintomas persistentes como a sibilância e exacerbações recorrentes, ainda que com terapia máxima. Em consequência das diferentes fenotipagens e genotipagens da patologia, o tratamento atual se baseia em atingir e manter o controle atual da doença e, por conseguinte, prevenir futuros riscos como uma instabilidade da doença ou algum efeito adverso proveniente do tratamento (PIZZICHINI MMM, et al., 2020).

Por isso e por ser uma doença, que a depender do seu estágio seja de difícil controle, a própria Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) vem atualizando sua diretriz de manejo farmacológico e consequentemente abre espaço para a introdução de novas drogas de controle para incrementar o tratamento à medida que a gravidade da asma aumenta (PIZZICHINI MMM, et al., 2020; CARVALHO-PINTO RM, et al., 2021). Portanto, a essência do tratamento medicamentoso se dá por uso de Corticosteroide Inalatório (CI), que a depender do quadro, pode ou não ser associado a um β_2 Agonista de Longa Duração (LABA). O tratamento pode ser dividido em etapas de I a V, onde o I é o mais brando e o V a última alternativa de controle. Por meio dessa divisão, a dose de CI é aumentada paulatinamente com o acréscimo de outras medicações. É importante salientar que existem três esquemas propostos, um esquema para o manejo da asma em crianças com idade < 6 anos; outro para crianças com idade entre 6 e 11 anos; e por fim para pacientes \geq 12 anos (PIZZICHINI MMM, et al., 2020).

Em complementação à SBPT, é esperado que uma pessoa que tenha a asma bem controlada seja apto a exercer seu trabalho de forma normal, ou que não tenha prejuízos no desempenho escolar, que consigo fazer atividades de lazer ou esportes sem limitação por conta da respiração. Em função disso, deve-se ter em mente que para um correto manejo da asma quatro componentes são primordiais. Primeiro a educação do paciente, segundo o controle dos desencadeantes da asma, terceiro o monitoramento de alterações nos sintomas ou na função pulmonar, e em quarto a terapia farmacológica. São os pilares do controle da asma (PONTE EV e SOUZA-MACHADO A, 2021).

Por fim, vários estudos evidenciaram que os CI podem melhorar a qualidade de vida do paciente, sua função pulmonar, a redução dos sintomas da asma, diminuição das exacerbações e hospitalizações,

hiperresponsividade e inflamação das Vias Aéreas (VA), além da morte associada à asma (AXELSSON I, et al., 2019). Além disso, os CI são o tratamento mais eficaz para crianças com asma persistente (dentre eles, há a budesonida, o propionato de fluticasona, o dipropionato de beclometasona, ciclesonida, flunisolida e outros). Porém, seus efeitos adversos no eixo Hipófise-Hipotálamo-Adrenal (HHA), no metabolismo ósseo e no crescimento da criança são uma preocupação (KWDA A, et al., 2019).

Assim, esse constructo tem como objetivo compreender as consequências do uso prolongado de corticosteroides inalatórios em crianças com asma.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Visão Geral da Asma

A asma é uma síndrome clínica que se caracteriza por obstrução das vias aéreas, com evolução bastante variável e que regridem espontaneamente ou com tratamento. Os pacientes com essa patologia tem uma forma especial de inflamação das VA, que faz com que os torne mais responsivos à vários estímulos desencadeantes, comparados à indivíduos normais, o que acarreta estreitamento exacerbado das VA, diminuição do fluxo ventilatório e alguns sinais e sintomas predominantes como a dispneia e o sibilo. É a doença crônica mais comum na infância, aonde ocorre uma ampla variação global em sua prevalência, com as taxas mais altas sendo visto usualmente em países desenvolvidos (FREITAS MT, et al., 2020).

Várias hipóteses foram formuladas para tentar explicar qual ou quais as possíveis causas para o desenvolvimento da asma. A primeira delas é a de exposição a alérgenos internos, em que mudanças nas casas da população ao longo dos anos, levaram a exposição a alérgenos internos por conta do aumento do tempo gasto dentro de casa, adoção de carpetes ou tapetes e aumento da temperatura interna. A segunda é a poluição do ar, principalmente a de origem veicular, como motores à gasolina e ao diesel que pode levar a uma lesão pulmonar (NEVES RN, et al., 2022).

A terceira envolve a mudanças no estilo de vida das crianças, que em meados de 1950 eram mais propensas a brincar ao ar livre, e que ao longo de vários anos, esses hábitos foram modificados por assistir TV em ambientes fechados, atividades restritas a residência com rotinas sedentárias e diminuição das atividades físicas, consequentemente levando ao aumento da obesidade infantil. A quarta hipótese é a mudança na dieta, que inclui menor consumo de frutas e vegetais e aumento na ingestão alimentos processados (carne em lata, em conserva, etc.) e ultraprocessados (salgadinhos, bolachas recheadas, refrigerantes, etc.) (MILLS TP e COMMINS S, 2020).

No Brasil, a SBPT estima que existam aproximadamente 20 milhões de pessoas portadoras de asma. Ainda, a SBPT traz que no Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), ocorrem em média cerca de 350.000 internações por ano, em decorrência da asma, e é a 3ª ou 4ª causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Mais ou menos 2,3% de todas as hospitalizações, sendo uma importante causa de faltas escolares e no trabalho (CARVALHO-PINTO RM, et al., 2021).

Por fim, a asma pode iniciar em qualquer faixa etária, com seu pico de incidência aos três anos de idade. Muitos deles tornam-se assintomáticos no período da adolescência, mas em alguns, ela retorna na vida adulta, principalmente em quadros de sintomas persistentes e asma grave. A gravidade não varia de maneira significativa, ou seja, indivíduos com asma leve dificilmente progridem para a forma grave, enquanto que aqueles com a asma grave geralmente tem manifestações graves desde o início da enfermidade. As mortes causadas por asma têm diminuído em vários países desenvolvidos depois da introdução dos CI (SILVA MTO, et al., 2021). Como já foi dito, a asma é uma condição que possivelmente resulta de interações complexas entre influências genéticas e ambientais. Os fatores de risco aqui apresentados, variam com a idade de início da patologia e o tempo de exposição e comportamentos relativos ao seu início (ASSIS EV, et al., 2019).

Entre os fatores pré e perinatais, existem componentes do fenótipo da asma que parecem ser, fortemente, hereditários, mesmo não seguindo o padrão simples mendeliano. A idade materna é outro fator, em que filhos de mães com menos de 20 anos tem maior risco de desenvolver a enfermidade, quando comparados aos

filhos de mães com mais de 30 anos. A mudança para uma dieta ocidental fez com que aumentasse a ingestão de Ácidos Graxos Poli-Insaturados N-6 (ÔMEGA-6), em especial o ácido linoléico de óleos vegetais, e diminuísse a ingestão de Ácidos Graxos Poli-Insaturados N-3 (ÔMEGA 3), em especial os ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico de peixes oleosos (PASTORINO AC, 2019). Também, pressupõe-se que a vitamina D promova o crescimento pulmonar in útero e o aumento dos efeitos antimicrobianos, o que leva à redução das infecções respiratórias no início da vida, ou, pelo menos, proporciona efeitos moduladores no sistema imunológico. Então, a ingestão materna de vitamina D é fator protetor para a ocorrência de asma na filiação durante os três primeiros anos de vida, principalmente se a mãe estiver com níveis séricos normais da vitamina ($\geq 30\text{ng/mL}$) (RODRIGUES AS, et al., 2021).

A prematuridade, o tipo de parto, especificamente o parto cesáreo, a icterícia neonatal e o uso de tabaco durante a gestação estão sugeridos como fatores de risco para a asma. A amamentação está relacionada com uma menor incidência de sibilância recorrente, embora não seja asma, representa um risco de seu desenvolvimento durante os primeiros 2 anos de vida, possivelmente por enriquecer o sistema imune do neonato e diminuir as infecções por vírus respiratórios. A Hiperresponsividade das Vias Aéreas (HVA) é um fator de risco para o desenvolvimento de asma, visto que a resposta anormal e exagerada das VA a estímulos nocivos é um ponto central na fisiopatologia da asma (CASTRO GO, et al., 2021).

A atopia que é a resposta imune exagerada mediada por Imunoglobulina E (IgE) específicos é o principal fator de risco para asma. Pacientes asmáticos regularmente tem outras doenças atópicas, principalmente a rinite alérgica, presente em mais de 80% dos asmáticos e dermatite atópica. Os alérgenos causadores dessa sensibilização, em geral, são oriundos dos ácaros de poeira, pelos de gatos e cães, das baratas e do pólen de árvores e gramíneas. Os poluentes do ar, como dióxido de enxofre, partículas provenientes do diesel, o ozônio e o monóxido de carbono, estão envolvidos com o desencadear dos sintomas de asma e provavelmente essa enfermidade esteja relacionada a tais gases (SANTOS TL, et al., 2022).

Corticosteroides inalatórios e suas consequências com o uso prolongado

A abordagem farmacológica da asma, inclusive a grave, mudou significativamente nos últimos anos, por ser uma patologia heterogênea e complexa, além de possuir diferentes fenótipos e endótipos mecanismo molecular ou fisiopatológico subjacente ao fenótipo. Por isso, segundo a SBPT, é necessário que o objetivo do tratamento da asma busque “alcançar e manter o controle da doença e evitar riscos futuros, como exacerbações, instabilidade da doença, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento (PIZZICHINI MMM, et al., 2020).

Os CI são considerados como o tratamento mais eficaz para o manejo da asma persistente, por conta da sua função de prevenir exacerbações, melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida, além de reduzir as hospitalizações e a mortalidade relacionada a asma. Sua introdução, inicialmente, veio como uma forma de reduzir a necessidade dos corticosteroides orais que produzem efeitos colaterais consideráveis e revolucionar o tratamento da asma crônica. Entretanto, mesmo que os efeitos colaterais dos CI sejam menos frequentes e graves do que os CO, ainda existe a preocupação com a segurança desses fármacos, especialmente quando se trata de doses altas, com consequente efeito no crescimento de crianças, saúde óssea e função adrenal como principais (FAJARDO JB, et al., 2021).

Quando se fala em pacientes com asma grave, relativamente são refratários aos corticosteróides inalatórios e por isso carecem de altas doses dos mesmos para que possa manter o controle da asma. Mesmo assim, quando a asma não é bem controlada com altas doses de CI, as evidências para aumentar a dose por dia são limitadas, nem todos os pacientes melhorarão com doses mais altas e é provável que ocorram efeitos colaterais sistêmicos. Ademais, tais efeitos colaterais podem ocorrer devido à deposição local de corticóide na orofaringe e laringe. A frequência das queixas depende do medicamento específico, da dose, da frequência de administração, da técnica inalatória e do sistema de liberação utilizado (FERREIRA JC, et al., 2019).

Dentre os efeitos da deposição local, tem-se a disfonia, que é uma queixa comum entre os usuários de CI e com mecanismo associado à miopatia dos músculos laringeos, irritação da mucosa e candidíase laríngea. Ela é reversível quando o tratamento é interrompido. Outro efeito é a candidíase tópica, particularmente em

pacientes que tomam em simultâneo CI com imunossuppressores ou antibióticos. Por fim, pode ocorrer dermatite de contato alérgico, particularmente por budesonida, sendo observado uma erupção eritematoza e eczematóide ao redor da boca, narinas ou olhos (OLIVEIRA LN, et al., 2021).

Por outro lado, há os efeitos sistêmicos, em que o risco do paciente desenvolver-los é influenciado por vários fatores, como a dose administrada, o local de entrega, como boca, pulmões e trato gastrointestinal. O sistema de entrega usado, diferenças individuais na resposta ao CI e comorbidades individuais, por exemplo, idade, sexo, tabagismo, cálcio e vitamina D. Ou seja, é bem mais complexo e preocupante em comparação com os efeitos locais (RIANELLI TMS e ANDRADE LG, 2022).

A administração sistêmica de glicocorticóides causa supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao reduzir a produção de Corticotropina (ACTH), que conseqüentemente reduz a secreção de cortisol pela glândula adrenal. O Comitê de Medicamentos e Terapêuticos da Pediatric Endocrine Society (CMTPEs) recomenda um alto nível de suspeita de insuficiência adrenal em crianças fazendo uso de CI. Para tanto, o teste para insuficiência adrenal deve ser realizado em crianças e adolescentes com uso de CI a longo prazo, pois pode estar associado à características da doença de Cushing, falha no crescimento ou perda de peso (XAVIER PA, et al., 2022; RIANELLI TMS e ANDRADE LG, 2022).

Outra preocupação é sobre a influência dos CI no sistema esquelético, pois podem causar desaceleração do crescimento e aumento do risco de osteoporose em crianças. É um tanto quanto paradoxal, pois ao mesmo tempo que o CI tem esse efeito, a própria asma grave tem sido associada a uma desaceleração da velocidade de crescimento, mas também está associada a um atraso no início da puberdade, de modo que as crianças asmáticas podem continuar a crescer por um longo período de tempo (SOARES CMN, et al., 2022).

Os corticoides causam afinamento da pele, telangiectasia e hematomas fáceis. Esses efeitos podem resultar da perda de substância fundamental extracelular dentro da derme, devido a um efeito inibitório sobre os fibroblastos dérmicos. Há relatos de aumento de hematomas e púrpura na pele em pacientes usando altas doses de beclometasona inalada (JENTZSCH NS, et al., 2019).

Os corticosteroides inalatórios são os anti-inflamatórios mais potentes disponíveis para o tratamento a longo prazo da asma persistente. Os benefícios terapêuticos dos CI têm sido diretamente relacionados à diminuição da inflamação das VA. Porém, ao mesmo tempo que os CI auxiliam na melhora do quadro clínico do paciente, o mesmo, quando absorvido sistemicamente, pode suprimir o crescimento linear através da interrupção do eixo do Hormônio Do Crescimento (GH). Centralmente, os CI ainda diminuem a secreção pulsátil de GH. Periféricamente, eles reduzem a expressão do receptor de GH nas placas de crescimento e no fígado, além de aumentar a apoptose de condrócitos (AXELSSON I, et al., 2019).

Se as células da placa de crescimento proliferam mais lentamente, os ossos longitudinais, e conseqüentemente a estatura da criança, crescem mais lentamente. Como resultado, pequenas quantidades de CI absorvidos sistemicamente no organismo podem produzir um efeito significativo capaz de suprimir o crescimento infantil (JENTZSCH NS, et al., 2019). O índice terapêutico, ou seja, a razão do efeito terapêutico para o efeito sistêmico dos CI disponíveis varia, principalmente com base em suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, como afinidade de ligação ao receptor de glicocorticóides, biodisponibilidade oral e biodisponibilidade pulmonar. Para todos os CI, o caminho mais eficiente para a circulação sistêmica é através dos pulmões, de modo que uma formulação eficiente também pode aumentar a biodisponibilidade sistêmica e o risco de efeitos sistêmicos a menos que sejam feitas reduções de dosagem proporcionais (AXELSSON I, et al., 2019).

À nível de insuficiência adrenal, a mera presença do corticóide na corrente sanguínea não indica necessariamente risco de conseqüências adversas. Porém, os efeitos clinicamente relevantes são esperados quando o corticóide se aproximar ou exceder à produção normal de cortisol, agindo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Já nos efeitos de crescimento, os corticosteróides são inibidores potentes do crescimento linear, exercendo efeitos supressores em praticamente todos os níveis do crescimento da criança. Embotamento da liberação pulsátil do hormônio do crescimento, regulação negativa da expressão do receptor do hormônio do crescimento, inibição da bioatividade do fator de crescimento semelhante à insulina-1 e

atividade dos osteoblastos e supressão da síntese de colágeno e da glândula adrenal. A produção de andrógenos são mecanismos conhecidos pelos quais os corticosteróides podem inibir o crescimento (AGUIAR IA, et al., 2018).

Os glicocorticóides também inibem a absorção intestinal de cálcio, aumentam a excreção urinária de cálcio e interrompem a formação óssea, o que pode afetar negativamente a crescimento. Mesmo pequenas quantidades de corticosteroides exógenos em excesso às necessidades fisiológicas normais, se fornecidas de forma consistente ao longo do tempo, são capazes de suprimir o crescimento infantil (RODRIGUES AS, et al., 2021).

O excesso de corticosteroides afeta o metabolismo ósseo normal de várias maneiras. A homeostase do cálcio é interrompida pela alteração da atividade osteoblástica e osteoclástica, levando ao aumento da dissolução óssea e à diminuição da formação óssea. A taxa de acreção óssea normalmente é paralela à taxa de crescimento linear: rápida durante os primeiros anos de vida, lenta durante a infância e retorno da rapidez durante a adolescência. Assim, a inibição do metabolismo ósseo por IC durante a infância e adolescência pode ter consequências (CÂMARA FA, et al., 2021). Portanto, CI são efetivos no tratamento da asma devido à sua liberação local e habilidade de alterar múltiplas vias envolvidas na inflamação das vias aéreas. Não obstante, durante a inalação, parte da dose pode ser absorvida pelo trato gastrointestinal, entrando posteriormente na circulação causando efeitos colaterais sistêmicos. Entretanto, deve-se ter em mente que doenças crônicas, como a asma, têm efeitos de supressão de crescimento por si, podendo ser um fator de confundimento em estudos que avaliam o efeito do corticosteroide sobre o crescimento (JENTZSCH NS, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da asma com corticosteroide ainda causa controvérsias. Existem diferenças nos perfis de segurança entre os disponíveis, mas, poucos estudos comparativos diretos tentam estabelecer uma classificação na relação risco-benefício. Para crianças com asma persistente, os CI são medicamentos altamente eficazes que, quando prescritos e monitorados criteriosamente, têm benefícios que excedem claramente os riscos potenciais. Logo, para uma maior segurança com seu uso, é necessário o monitoramento do crescimento em crianças, além da avaliação da função adrenal e densidade óssea.

REFERÊNCIAS

1. ASSIS EV, et al. Prevalência de sintomas de asma e fatores de risco em adolescentes. *J Hum Growth Dev*, 2019; 29(1): 110-116.
2. AXELSSON I, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019; 6(10).
3. AGUIAR IA, et al. A ação dos glicocorticoides no metabolismo ósseo levando a osteoporose. *Revista Científica UNIFAGOC-Saúde*, 2018; 3(2): 30-37.
4. BARSKY EE, et al. Uma abordagem prática para asma grave em crianças. *Annals of the American Thoracic Society*, 2018; 15(4): 399-408.
5. CARVALHO-PINTO RM, et al. Recomendações da Associação Torácica Brasileira de 2021 para o manejo da asma grave. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2021; 47(4).
6. CASTRO GO, et al. Avaliação do nível de controle da asma em pacientes atendidos em serviços de atenção especializada em Vitória da Conquista-Bahia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(5): e6936.
7. CÂMARA FA, et al. Correlação do uso de glicocorticoides com manifestações adversas neuropsíquicas e metabólicas. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(1): 1811-1828.
8. FREITAS MT, et al. Asma na infância e a importância da integralização do cuidado. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2020; 13: e4700.

9. FAJARDO JB, et al. Perfil demográfico e farmacoterapêutico de crianças hospitalizadas por exacerbação da asma em um hospital universitário: possíveis consequências sociais e econômicas. *HU Revista*, 2021; 47: 1-9.
10. FERREIRA JC, et al. Efeitos de corticoides inalatórios na capacidade funcional de indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *ConScientiae Saúde*, 2019; 18(4): 455-469.
11. JENTZSCH NS, et al. Efeitos colaterais da corticoterapia prolongada no tratamento da asma. *Revista interdisciplinar ciências médicas*, 2019; 3(1): 37-41.
12. KWDA A, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. *BMC pediatrics*, 2019; 19(1): 411.
13. LOHMANN PM, et al. Perfil de doenças alérgicas em um ambulatório de especialidades médicas. *Journal Health NPEPS*, 2020; 5(1): 84-98.
14. NEVES RN, et al. Perfil epidemiológico das internações hospitalares por asma no Estado do Mato Grosso em crianças entre 2011 e 2020. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 5(3): 8739-8747.
15. OLIVEIRA LN, et al. Efetividade e segurança da corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes asmáticos. *Research, Society and Development*, 2021; 10(8): 25410816918-25410816918.
16. PIZZICHINI MMM, et al. Recomendações da Associação Brasileira de Cirurgia Torácica 2020 para o manejo da asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(3).
17. PONTE EV e SOUZA-MACHADO A. Asma grave no Brasil: do diagnóstico ao tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2021; 47(4).
18. PASTORINO AC. Fatores de risco para a asma: a contribuição da pesquisa nacional de saúde do escolar. *Revista Paulista de Pediatria*, 2019; 37: 396-397.
19. RODRIGUES AS, et al. Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2021; 1(2): e9129.
20. RIANELLI TMS e ANDRADE LG. O uso indiscriminado de corticosteróides no manejo das doenças respiratórias em crianças. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 2022; 8(3): 1693-1710.
21. SILVA MTO, et al. Uso de imunobiológicos no manejo da asma grave em pediatria. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(9): e8150.
22. SANTOS TL, et al. Principais fatores desencadeadores da asma brônquica: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Enfermagem*, 2022; 19: e10578.
23. SOARES CMN, et al. Reações adversas associadas ao uso de corticosteroides em adultos com asma: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Desenvolvimento*, 2022; 8(4): 32600-32614.
24. XAVIER PA, et al. Evidências científicas sobre o uso de Cromonas (Cromoglicatos) no tratamento da Asma. *Revista Brasileira de Saúde*, 2022; 5(4): 12519-12527.