

Eventos adversos locais associados ao uso de corticosteroides inalatórios em pacientes com asma moderada ou grave*

Local adverse effects associated with the use of inhaled corticosteroids in patients with moderate or severe asthma

Charleston Ribeiro Pinto, Natalie Rios Almeida, Thamy Santana Marques,
Laira Lorena Lima Yamamura, Lindemberg Assunção Costa,
Adelmir Souza-Machado

Resumo

Objetivo: Descrever e caracterizar os eventos adversos locais na orofaringe e laringe associados ao uso de corticosteroide inalatório (CI) em pacientes com asma moderada ou grave. **Métodos:** Estudo de corte transversal, com amostra de conveniência composta por 200 pacientes acompanhados no Serviço de Assistência Farmacêutica da Central de Referência do Programa para Controle da Asma na Bahia, em Salvador (BA). Os pacientes tinham ≥ 18 anos e estavam em uso regular de CI por período ≥ 6 meses. Os eventos adversos locais (irritação, dor, garganta seca, pigarro, rouquidão, redução da potência da voz, perda de voz; sensação de sede, tosse durante inalação, alteração do paladar e presença de monilíase oral) foram avaliados por meio de um questionário com período recordatório de 30 dias. **Resultados:** Dos 200 pacientes estudados, 159 (79,5%) eram mulheres. A média de idade foi de $50,7 \pm 14,4$ anos. Nesta amostra, 55 pacientes (27,5%) utilizavam altas doses de CI, com mediana de duração de tratamento de 38 meses. Em relação aos sintomas, 163 pacientes (81,5%) reportaram ao menos um evento adverso, e 131 (65,5%) tinham a percepção diária de pelo menos um sintoma. Os sintomas de voz e de faringe foram identificados em 57 (28,5%) e 154 (77,0%) pacientes, respectivamente. Os sintomas adversos mais frequentemente relatados foram garganta seca, pigarros, sensação de sede e rouquidão. **Conclusões:** Eventos adversos relacionados ao uso de CI foram queixas frequentemente referidas e percebidas por esta amostra de asmáticos.

Descritores: Asma; Glucocorticoides; Administração por inalação; Assistência farmacêutica.

Abstract

Objective: To describe and characterize local adverse effects (in the oral cavity, pharynx, and larynx) associated with the use of inhaled corticosteroids (ICSs) in patients with moderate or severe asthma. **Methods:** This was a cross-sectional study involving a convenience sample of 200 asthma patients followed in the Department of Pharmaceutical Care of the Bahia State Asthma and Allergic Rhinitis Control Program Referral Center, located in the city of Salvador, Brazil. The patients were ≥ 18 years of age and had been using ICSs regularly for at least 6 months. Local adverse effects (irritation, pain, dry throat, throat clearing, hoarseness, reduced vocal intensity, loss of voice, sensation of thirst, cough during ICS use, altered sense of taste, and presence of oral candidiasis) were assessed using a 30-day recall questionnaire. **Results:** Of the 200 patients studied, 159 (79.5%) were women. The mean age was 50.7 ± 14.4 years. In this sample, 55 patients (27.5%) were using high doses of ICS, with a median treatment duration of 38 months. Regarding the symptoms, 163 patients (81.5%) reported at least one adverse effect, and 131 (65.5%) had a daily perception of at least one symptom. Vocal and pharyngeal symptoms were identified in 57 (28.5%) and 154 (77.0%) of the patients, respectively. The most commonly reported adverse effects were dry throat, throat clearing, sensation of thirst, and hoarseness. **Conclusions:** Self-reported adverse effects related to ICS use were common among the asthma patients evaluated here.

Keywords: Asthma; Glucocorticoids; Administration, inhalation; Pharmaceutical services.

* Trabalho realizado no Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.
Endereço para correspondência: Charleston Ribeiro Pinto, ProAR-UFBA, Rua Carlos Gomes, Edifício Centro de Saúde Carlos Gomes, 7º andar, CEP 40060-330, Salvador, BA, Brasil.
Tel. 55 71 3237-5353. E-mail: charlestonribeiro@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.
Recebido para publicação em 2/1/2013. Aprovado, após revisão, em 23/5/2013.

Introdução

Os corticosteroides inalatórios (CIs) representam atualmente a estratégia terapêutica mais efetiva para o controle da asma e são preconizados por diretrizes nacionais e internacionais para o manejo da doença. O tratamento de manutenção com os CIs reduz os sintomas da asma, a frequência e a gravidade das exacerbações e o número de hospitalizações, assim como melhora a qualidade de vida dos pacientes.⁽¹⁻³⁾

A despeito de sua eficácia, os CIs podem gerar eventos adversos locais e sistêmicos.⁽¹⁻⁸⁾ Seu uso frequente, por períodos mais longos e em doses elevadas, tem sido acompanhado da preocupação acerca de seus potenciais eventos adversos na orofaringe, tais como rouquidão, disfonia, candidíase, faringite e reflexo de tosse.^(3,5,7)

Cerca de 5-10% dos indivíduos tratados com CI referem eventos adversos na orofaringe, os quais são apontados como uma causa imediata de desconforto clínico, com redução da adesão do paciente ao tratamento e consequente elevação da morbidade da asma.^(3-6,9)

Os eventos adversos decorrentes do uso de CIs são subestimados por pacientes e médicos e frequentemente não são identificados na prática clínica diária.^(7,10-13) Adicionalmente, as informações sobre a frequência e a intensidade com que os eventos adversos locais induzidos por CI impactam sobre os pacientes são limitadas.⁽⁷⁾ O relato do paciente acerca dos eventos adversos experimentados é considerado uma fonte de informação importante sobre eventos adversos na farmacovigilância e na prática clínica.⁽¹⁴⁾

O Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) é um projeto de assistência, ensino e pesquisa que visa garantir o controle integrado da asma e da rinite alérgica, por meio de uma abordagem multidisciplinar que inclui assistência médica, assistência de enfermagem, acompanhamento psicológico e assistência farmacêutica.

O presente estudo teve como objetivo descrever e caracterizar os eventos adversos locais na orofaringe e laringe associados ao uso de CIs em pacientes com asma moderada ou grave atendidos no Serviço de Assistência Farmacêutica da central de referência do ProAR.

Métodos

O protocolo de atendimento dos pacientes do ProAR inclui medidas não medicamentosas, tais como planos de automanejo da asma, suporte psicológico e programa de educação para pacientes

e familiares, associados ao Serviço de Assistência Farmacêutica, que oferece acesso gratuito e regular a medicamentos, incluindo CI isolado (budesonida, 200 µg; e beclometasona, nas apresentações de 250 µg ou 400 µg); combinação de β_2 -agonista de longa ação e CI (formoterol + budesonida, nas apresentações 6/200 µg e 12/400 µg); e β_2 -agonista de curta ação (fenoterol, 100 µg).

Os pacientes são acompanhados mensalmente em consultas farmacêuticas, nas quais são realizadas a dispensação orientada dos medicamentos, com a implantação de ações estratégicas de fomento da efetividade, segurança e adesão ao tratamento medicamentoso. Tais ações incluem a avaliação do nível de controle da asma, a orientação sistemática e regular da técnica inalatória correta, a monitorização intensiva da adesão ao tratamento e a verificação do uso do espaçador e da higiene bucal pós-inalação.

O presente estudo transversal e descritivo foi realizado entre os meses de junho de 2009 e janeiro de 2010 com uma amostra de conveniência composta por 200 pacientes acompanhados no centro de referência do ProAR, em Salvador (BA).

Participaram do estudo indivíduos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de asma persistente moderada ou grave,⁽¹⁾ acompanhados regularmente no Serviço de Assistência Farmacêutica do ProAR, e que estavam em uso regular de CI por um período maior ou igual a seis meses.

Não foram selecionados pacientes que utilizaram corticosteroides orais, parenterais, oculares ou tópicos nos últimos três meses que antecederam o início do estudo. A beclometasona na dose diária de 800 µg foi equivalente a 800 µg de budesonida. Foram consideradas como doses médias as doses diárias de 400-800 µg de budesonida, enquanto foram consideradas como doses altas aquelas acima de 800 µg de budesonida/dia.⁽¹⁾

Os dispositivos avaliados foram classificados em dois grupos: inalador dosimetrado (ID), de forma isolada ou com o uso de espaçador, e o grupo de inaladores de pó seco (IPS), que incluíam os dispositivos Pulvinal®, Aerolizer® e Turbohaler®.

Todos os pacientes foram avaliados por um pneumologista e um farmacêutico, ambos previamente treinados, na sala de pós-consulta do Serviço de Assistência Farmacêutica. Durante a entrevista, foram coletadas informações do

paciente (sexo e idade) e aquelas relacionadas às características do CI (medicamento, dose diária, tipo de dispositivo inalatório e tempo de uso), assim como em relação à prática de higiene bucal após a inalação e ao uso de corticosteroide nasal. A prática de higiene oral foi considerada correta quando o paciente enxaguava a cavidade bucal com água imediatamente após a inalação do CI, gargarejava e, em seguida, cuspiu a água de lavagem.⁽¹⁾

A avaliação dos eventos adversos foi realizada por meio de um questionário estruturado com um período recordatório de 30 dias. Foram avaliados os seguintes sintomas: irritação, dor, secura e pigarro na garganta; rouquidão; redução da potência e perda de voz; sensação de sede; tosse durante inalação; alteração do paladar; e a presença de monilíase oral. A frequência dos eventos adversos foi classificada em uma das seguintes categorias: nunca, ocasionalmente, na maioria dos dias ou diariamente.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Clímério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e seus dados de identificação foram mantidos em confidencialidade.

Os dados foram analisados através do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A estatística descritiva de frequência simples foi utilizada para determinar a prevalência de cada evento adverso e de sua categoria de intensidade. A prevalência geral de eventos foi estimada com base nos casos de relato de pelo menos um evento adverso e no número total de asmáticos avaliados. A média e o desvio-padrão foram calculados para as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal. As variáveis categóricas foram apresentadas em forma de proporções. O teste do qui-quadrado foi utilizado para a avaliação de significância estatística entre variáveis categóricas, e o teste t de Student foi utilizado para a comparação entre as médias dos dados quantitativos. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$ para todos os testes.

Resultados

Foram avaliados 200 pacientes, dos quais 159 (79,5%) eram do gênero feminino, e 41 (20,5%), do gênero masculino, com média de idade de $50,7 \pm 14,4$ anos. Nessa amostra, 55

pacientes (27,5%) utilizavam altas doses de CI (budesonida $> 800 \mu\text{g}/\text{dia}$). A média de dose diária de CI foi de $945 \pm 345 \mu\text{g}$, sendo que o uso de budesonida foi identificado em 171 pacientes (85,5%). A duração do tempo de tratamento com CI foi elevada, com mediana de 38 meses (variação, 6-84 meses).

Do total de pacientes, 153 (76,5%) relataram fazer a higiene bucal pós-inalação. As características gerais dos pacientes são apresentadas na Tabela 1.

De forma geral, 95% dos pacientes utilizavam CIs + β_2 -agonista de longa ação (formoterol + budesonida, em 85,5%; formoterol + budesonida e beclometasona, em 14,5%) e somente 5% utilizavam CI isolado (beclometasona, em 3,0%; e budesonida, em 2,0%). Quanto ao uso dos dispositivos inalatórios, 149 pacientes (74,5%) utilizavam apenas um dispositivo inalatório, e 51 (25,5%), dois dispositivos. Dos 200 pacientes, 162 (81,0%) utilizavam o IPS Aerolizer®, 45 (22,5%) utilizavam ID, 28 (14,0%) utilizavam o IPS Turbohaler®, e 17 (8,5%) utilizavam o IPS Pulvinal®. Aproximadamente dois terços dos pacientes (65%) utilizavam corticosteroide nasal (budesonida, em 91,5%; e beclometasona, em 8,5%).

Tabela 1 – Características gerais dos 200 pacientes com asma moderada ou grave avaliados.^a

Características	Resultados
Gênero	
Feminino	159 (79,5)
Masculino	41 (20,5)
Idade, anos ^b	$50,7 \pm 14,4$
Dose diária de CI	
= $800 \mu\text{g}$	145 (72,5)
$> 800 \mu\text{g}$	55 (27,5)
Duração do tratamento, meses ^b	38
CI	
Budesonida	171 (85,5)
Beclometasona	6 (3,0)
Budesonida+beclometasona	23 (11,5)
Tipo de inalador	
IPS	144 (72)
IPS + ID	51 (25,5)
ID	5 (2,5)

CI: corticosteroide inalatório; IPS: inalador de pó seco; e ID: inalador dosimetrado de forma isolada ou com o uso de espaçador. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média \pm dp ou em mediana.

Tabela 2 – Frequência de eventos adversos de orofaringe relatados pelos 200 pacientes estudados.^a

Eventos adversos	Frequência			Total
	Ocasionalmente	Maioria dos dias	Diariamente	
Sintomas de voz				
Dificuldade de falar alto	16 (8,0)	5 (2,5)	2 (1,0)	23 (11,5)
Perda de voz	6 (3,0)	5 (2,5)	–	11 (5,5)
Rouquidão	32 (16,0)	11 (5,5)	9 (4,5)	52 (26,0)
Sintomas faríngeos				
Garganta irritada	32 (16,0)	8 (4,0)	11 (5,5)	51 (25,5)
Garganta dolorida	10 (5,0)	4 (2,0)	4 (2,0)	17 (9,0)
Garganta seca	42 (21,0)	19 (9,5)	33 (16,5)	83 (47,0)
Necessidade de pigarrear	51 (25,5)	14 (7,0)	23 (11,5)	88 (44,0)
Sensação de sede	36 (18,0)	11 (5,5)	36 (18,0)	83 (41,5)
Tosse durante a inalação	36 (18,0)	6 (3,0)	8 (4,0)	50 (25,0)
Anosmia	14 (7,0)	4 (2,0)	5 (2,5)	23 (11,5)
Monilíase oral	16 (10,5)	3 (1,5)	–	19 (12,0)

^aValores expressos em n (%).

Tabela 3 – Frequência de eventos adversos locais nos pacientes estudados em relação ao uso de corticosteroide inalatório em doses médias ou altas.^a

Características	Dose diária de CI		p*
	Média (= 800 µg) (n = 145)	Alta (> 800 µg) (n = 55)	
Tempo de uso de CI, meses ^b	41,59 ± 18,73	36,65 ± 16,56	0,088
Nº de eventos adversos ^b	2,52 ± 2,21	2,76 ± 2,33	0,513
Relato ≥ 1 evento adverso	116 (80,0)	47 (85,5)	0,375
Sintomas de voz			
Dificuldade de falar alto	16 (11)	7 (12,7)	0,738
Perda de voz	6 (4,1)	5 (9,1)	0,170
Rouquidão	37 (25,5)	15 (27,3)	0,800
Sintomas faríngeos			
Garganta irritada	34 (23,4)	17 (30,9)	0,280
Garganta dolorida	10 (6,9)	8 (14,5)	0,091
Garganta seca	67 (46,2)	27 (49,1)	0,715
Necessidade de pigarrear	65 (44,8)	23 (41,8)	0,702
Sensação de sede	57 (39,3)	26 (47,3)	0,308
Tosse durante a inalação	35 (24,1)	15 (27,3)	0,648
Anosmia	18 (12,4)	5 (9,1)	0,511
Monilíase oral	20 (13,8)	4 (7,3)	0,205

CI: corticosteroide inalatório. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp. *Teste t de Student ou teste do qui-quadrado.

Observou-se que os asmáticos graves avaliados apresentaram uma elevada percepção de eventos adversos na laringofaringe, sendo observado pelo menos um evento, em 81,5% dos pacientes; de um a três eventos, em 51,5%; e de quatro a seis eventos, em 23,5%.

Dos pacientes avaliados, 58 (29,0%) tiveram a percepção de pelo menos um sintoma de voz,

sendo que 37 (18,5%) relataram pelo menos um evento adverso relacionado à voz, 14 (7,0%) relataram dois eventos adversos, e 7 (3,5%) relataram três eventos adversos. A prevalência dos sintomas de voz encontrada no estudo foi de 26,0% para rouquidão e 11,5% para dificuldade de falar alto. Notou-se uma baixa proporção de pacientes (5,0%) afetados com o sintoma de perda de voz (Tabela 2).

Tabela 4 – Comparação de características gerais entre os pacientes com e sem a percepção de pelo menos um evento adverso local.^a

Características	Presença de eventos adversos locais		p*
	Não (n = 37)	Sim (n = 163)	
Idade, anos ^b	48,59 ± 12,86	51,13 ± 14,74	0,296
Gênero feminino	27 (73)	132 (80,9)	0,276
Dose de CI, µg ^b	908,10 ± 304,02	953,98 ± 320,34	0,416
Uso de doses altas de CI	8 (21,6)	47 (28,8)	0,375
Uso de IPS + ID	5 (13,5)	33 (20,2)	0,346
Tempo de uso de CI, meses ^b	41,05 ± 20,84	40,09 ± 17,68	0,787
Uso de corticosteroide nasal	20 (54,1)	110 (67,5)	0,122
Higiene bucal pós-inalação	29 (78,4)	124 (76,1)	0,765

CI: corticosteroide inalatório; IPS: inalador de pó seco; e ID: inalador dosimetrado de forma isolada ou com o uso de espaçador. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp. *Teste t de Student ou teste do qui-quadrado.

Os eventos adversos faríngeos induzidos pelo uso de CI apresentaram-se como os mais prevalentes. Em 77% dos pacientes, houve pelo menos um evento faríngeo. Sintomas de garganta seca e pigarro na garganta foram observados em 47% e 44% dos pacientes, respectivamente. Dos pacientes que relataram eventos adversos relacionados ao uso de CI, 131 (65,5%) tinham a percepção diária dos sintomas, sendo que os eventos mais intensamente percebidos foram sensação de sede, em 36 (18,0%); garganta seca, em 33 (16,5%); e pigarro na garganta, em 23 (11,5%).

As frequências de sintomas locais relatados por pacientes utilizando doses médias e elevadas de CI são apresentadas na Tabela 3. Embora nenhuma diferença estatisticamente significativa tenha sido identificada entre os grupos, os pacientes em uso de doses altas foram mais afetados por eventos adversos locais (frequência de pacientes com um ou mais eventos, 85,5% vs. 80,0%) e relataram um maior número de eventos (número médio por paciente, 2,76 eventos vs. 2,52 eventos). Adicionalmente, para a maioria dos eventos adversos locais avaliados, observou-se um aumento de sua prevalência com o aumento da dose diária de CI, principalmente em relação à perda de voz (9,1% vs. 4,1%) e garganta dolorida (14,5% vs. 6,9%).

Em nenhuma das características avaliadas foi identificada uma diferença significativa entre os grupos de pacientes com e sem percepção de evento adverso (Tabela 4); contudo, os pacientes com percepção de eventos eram mais velhos (média de idade, 51,13 anos vs. 48,59

anos), do gênero feminino (80,9% vs. 73,0%), faziam uso de altas doses de CI (28,8% vs. 21,6%) e utilizavam a combinação IPS + ID (20,2% vs. 13,5%).

Discussão

No presente estudo, foi observada uma elevada percepção de eventos adversos de orofaringe em pacientes com asma moderada ou grave avaliados na prática clínica. Aproximadamente 80% dos pacientes relataram pelo menos um evento adverso local, o que confirma sua alta prevalência. Mais da metade dos pacientes (65,5%) tinha a percepção diária de pelo menos um sintoma. Os sintomas mais prevalentes foram garganta seca, necessidade de pigarrear e sensação de sede, sendo esse último o evento mais frequentemente relatado pelos pacientes, afetando diariamente cerca de um quarto dos indivíduos.

A elevada frequência de eventos adversos locais induzidos pelos CIs observada no presente trabalho é corroborada por vários autores que utilizaram questionários estruturados.^(6-10,15,16) Esses resultados podem dever-se ao fato de nossa amostra ser composta por pacientes com asma moderada ou grave, em uso de doses médias ou altas de CI por períodos prolongados, assim como ao fato de ter sido realizado um inquérito dos eventos adversos experimentados pelos pacientes por meio de um questionário estruturado.

A frequência dos eventos adversos de orofaringe varia amplamente. Revisões sobre o tema descrevem sintomas com ampla variação, tais como candidíase (0-70% dos pacientes), disfonia (5-58%) e faringite

(4-25%).^(3-5,12) Essa variação tem sido associada às diferenças nos delineamentos dos estudos, assim como no tempo/período de observação e no método de coleta dos eventos adversos, que geralmente é realizada por meio de questionários ou exames clínicos.^(5,11) Apesar de diversos ensaios clínicos estimarem que tais sintomas afetem 5-10% da população tratada, não há evidências científicas a partir de estudos na vida real que corroborem esses achados.⁽⁵⁾ Entretanto, alguns estudos baseados em questionários estimam a prevalência de eventos adversos locais de 24-81%.^(6,12) No presente estudo, a prevalência dos sintomas de orofaringe em asmáticos está no extremo superior dessa faixa. A frequência desses eventos locais pode variar de acordo com a dose e a potência do CI, assim como com o tipo de dispositivo inalatório utilizado.^(3,5,7,10,11)

Os sintomas faríngeos afetaram mais da metade dos pacientes. O estudo revelou que cerca de metade (47%) dos asmáticos apresentava garganta seca, sendo que, em 33 (16%), havia a percepção diária desse sintoma. A elevada frequência e intensidade desse evento foi também observada em um estudo recente que avaliou a prevalência de potenciais eventos adversos associados ao uso da combinação de CI + β_2 -agonista de longa ação em asmáticos e portadores de DPOC.⁽¹⁷⁾ Os autores observaram que o sintoma de garganta seca foi relatado por 52% dos pacientes, sendo percebido, em média, 14 dias por mês. Adicionalmente, a redução na dose total de CI foi responsável pela redução de 47% na percepção desse sintoma, sugerindo a natureza dose-dependente desse evento.⁽¹⁷⁾

Uma grande parte dos pacientes (44%) reportou a necessidade de pigarrear, sendo esse o segundo sintoma faríngeo mais prevalente. O pigarro na garganta é um evento adverso bastante frequente, que acomete 24-65% dos usuários de CI,^(6,7,15,16) sendo mais prevalente em pacientes em uso de altas doses diárias. Esse evento local é definido como uma laringite causada por CI, que age induzindo uma laringofaringite química, mimetizando um quadro clínico de refluxo laringofaríngeo.⁽¹⁸⁾

A sensação de sede após o uso de CI foi encontrada em mais de 40% dos indivíduos avaliados em nosso estudo. Esse sintoma local pode corresponder a uma manifestação de candidíase oral ou pode ser causada por irritação na garganta.^(3,5,9) Em um estudo de corte transversal baseado em questionário, a prevalência desse sintoma variou

de 42-60% e mostrou-se dose-dependente.⁽⁶⁾ Já em outro estudo envolvendo crianças asmáticas, também utilizando um questionário, esse sintoma esteve presente em 21,9% dos usuários de CI, e o uso da terapia combinada de CI e β_2 -agonista de longa ação apresentou-se como o único fator de risco para seu surgimento.^(5,9)

O impacto dos CIs sobre a produção de voz tem recebido uma considerável atenção em trabalhos recentes.^(6-8,10,16,18) Os sintomas de voz afetam 39-83% dos usuários de CI,^(6,7,10,15,16) sendo que sua magnitude e extensão mostram-se dose-dependente.^(6,7,15,16,18) Em nosso estudo, observamos uma frequência de queixas relacionadas à voz inferior à observada por outros autores (28,5% em nosso estudo vs. 39-83% em outros estudos).^(6,10,15,16)

Verificamos que a rouquidão foi o sintoma de voz mais frequentemente relatado pelos pacientes, em 26%. Em três estudos baseados em questionários que utilizaram metodologias semelhantes à empregada em nosso protocolo, a prevalência de rouquidão variou de 10-57%.^(8,9,11,15,16) Segundo um estudo, a rouquidão é um evento adverso local dependente de fatores, tais como CI utilizado, tipo de dispositivo inalatório, frequência de uso, dose diária total, tamanho da partícula do CI e efeito local da lactose presente nos IPS.⁽¹⁸⁾ O mecanismo exato da rouquidão é desconhecido; contudo, essa pode ser atribuída à miopatia esteroide que afeta os músculos vocais, gerando uma deformidade adutora bilateral e o encurvamento das pregas na fonação.^(4,5,9,18,19)

Embora os mecanismos pelos quais os CIs causam eventos adversos locais não estejam bem claros, esses parecem estar relacionados à deposição do CI ativo na orofaringe e na laringe durante a administração do medicamento, que pode chegar a 80% da dose administrada.^(3,8,10) Diversos fatores podem influenciar a proporção de uma dose inalada que é depositada na cavidade orofaríngea. Esses incluem a formulação do CI, o tipo de sistema de liberação do medicamento e a adesão do paciente às instruções para sua administração.⁽³⁾

Nossos resultados não mostraram diferenças significantes em relação à frequência de eventos adversos nos grupos com doses diárias de CI moderadas e elevadas; entretanto, foi observado um aumento global da frequência de eventos locais, incluindo sintomas de voz, garganta dolorida e sensação de sede, com o aumento da dose. Segundo um grupo de autores, altas doses de CI estão associadas com maior intensidade

e frequência de efeitos adversos percebidos pelos pacientes.⁽⁷⁾

Embora nenhuma diferença tenha sido encontrada em relação às características gerais dos pacientes que relataram pelo menos um evento adverso com aqueles sem a percepção de eventos adversos, estudos anteriores têm demonstrado que o uso crônico de CI, geralmente em altas doses, por períodos longos e em combinação com diferentes dispositivos inalatórios, são fatores de risco importantes para a incidência de eventos adversos em orofaringe.^(1,2,8,15)

Uma das considerações a serem feitas no presente estudo é que nossa amostra de pacientes, com asma moderada ou grave, participa de um programa multiprofissional de atendimento ambulatorial, no qual há uma boa comunicação entre os pacientes e os profissionais de saúde, principalmente no que diz respeito à relação risco-benefício do tratamento de controle da asma. A boa relação entre a equipe de saúde e o paciente faz com que os asmáticos do nosso estudo discutam mais frequentemente seus sintomas e preocupações associadas à terapia medicamentosa, o que acaba favorecendo a notificação espontânea de eventos adversos a medicamentos. De acordo com um grupo de autores, uma comunicação aberta e honesta com os pacientes, que leve a sério suas preocupações, poderá melhorar o impacto causado por uma reação adversa a medicamentos.⁽²⁰⁾ Um estudo qualitativo prévio com pacientes que reportaram suspeitas de reações à paroxetina tem sugerido que o entendimento de como o medicamento propiciou o sintoma pode trazer alívio para o paciente.^(20,21)

A avaliação dos eventos adversos locais dos CIs, utilizando um enfoque multiprofissional e alicerçado por um serviço de assistência farmacêutica, pode ser uma alternativa útil na monitorização da segurança do uso desses medicamentos, já que, na prática clínica, tais eventos tendem a ser vistos como “efeitos colaterais” e, sendo assim, como desvios das prioridades de pacientes e médicos.

Um estudo prévio demonstrou que pacientes com asma preferem não discutir com seus médicos suas preocupações associadas ao uso dos CIs.⁽¹³⁾ De acordo com um grupo de autores, de 24% dos pacientes que apresentaram sintomas de orofaringe, apenas 16% reportaram seus sintomas ao médico, e isso pode estar associado à lacuna existente na comunicação entre pacientes e médicos.⁽¹²⁾ Por outro lado, os médicos tendem a não discutir com seus pacientes os potenciais eventos adversos associados

ao uso dos medicamentos prescritos.^(22,23) A boa monitorização da segurança encoraja os profissionais da saúde a assumir uma responsabilidade mais completa pelos medicamentos que prescrevem, melhorando a efetividade clínica e aumentando a confiança com que eles e seus pacientes utilizam esses medicamentos.⁽²⁴⁾

A abordagem educativa fornecida pelo Serviço de Assistência Farmacêutica do ProAR, no que diz respeito aos sintomas de orofaringe e laringe associados aos CIs, bem como às suas recomendações de manejo e medidas de prevenção, apesar de favorecer uma maior percepção dos eventos adversos locais por parte dos pacientes, parece não ser suficiente para garantir um menor impacto dos sintomas locais. Um estudo no Canadá mostrou que, embora algumas ações de recomendações feitas pelos médicos de família para o manejo dos sintomas de orofaringe sejam lógicas, em algumas situações elas podem ser insuficientes.⁽¹²⁾ No presente estudo, observamos que mais de 70% dos pacientes relataram realizar a higiene bucal pós-inalação. A prática de higiene oral pós-inalação representa uma medida importante para a remoção dos CIs da cavidade bucal; entretanto, essa medida é pouco efetiva para a limpeza da laringe.⁽¹⁸⁾ Estudos prévios demonstram que lavar a boca após a inalação do CI reduz a incidência de candidíase; contudo, isso não produz um impacto sobre os sintomas de voz e garganta.^(9,15,18,19)

Embora o questionário aplicado no presente estudo tenha sido desenhado para explorar a ocorrência de sintomas locais associados ao uso de CI, não podemos excluir absolutamente a possibilidade de que, para alguns pacientes, tais sintomas tenham sido relacionados a outras causas alternativas, como comorbidades e uso contínuo de outros medicamentos.

O desenho do estudo nos permitiu controlar o uso do corticosteroides sistêmicos nos três meses anteriores a pesquisa; contudo, não pudemos controlar seu uso além desse ponto. Adicionalmente, não foi possível controlar o uso de corticosteroides nasais, cujo uso foi identificado em mais da metade dos pacientes avaliados. O corticosteroide nasal pode penetrar na laringofaringe e, conseqüentemente, tem o potencial de gerar sintomas de orofaringe.

Em conclusão, os asmáticos acompanhados no Serviço de Assistência Farmacêutica do ProAR possuem uma elevada percepção de eventos

adversos locais associados ao uso dos CIs, com destaque para os sintomas faríngeos, incluindo boca seca e necessidade de pigarrear. Essa alta frequência de sintomas locais pode estar associada ao uso de doses médias e altas de CI, assim como ao longo período de exposição aos CIs. A avaliação da percepção dos eventos adversos locais dos CIs na perspectiva do paciente asmático poderá fornecer um maior entendimento acerca da extensão e severidade desses eventos, assim como auxiliar no julgamento da relação risco-benefício do uso de CIs na prática clínica. Apesar da elevada efetividade dos CIs no tratamento da asma, seu uso racional, baseado em uma abordagem terapêutica descendente (*step-down*), deve ser assegurado com o intuito de se alcançar a menor dose de manutenção compatível com o melhor nível de controle da doença.

Referências

1. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2013 Feb 08]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012. [Adobe Acrobat document, 128p.]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
3. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Allergy. 2006;61(5):518-26. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x> PMID:16629778
4. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. Am J Med. 1995;98(2):196-208. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80404-5)
5. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. Chest. 2004;126(1):213-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.1.213> PMID:15249465
6. Foster JM, van Sonderen E, Lee AJ, Sanderman R, Dijkstra A, Postma DS, et al. A self-rating scale for patient-perceived side effects of inhaled corticosteroids. Respir Res. 2006;7:131. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-7-131> PMID:17062139 PMCid:1637103
7. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, van der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. Respir Med. 2006;100(8):1318-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.11.029> PMID:16442275
8. Bhalla RK, Jones AS, Roland NJ. Prevalence of pharyngeal and laryngeal complications in adult asthmatics using inhaled corticosteroids. J Laryngol Otol. 2008;122(10):1078-83. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215107001272> PMID:18201390
9. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mely L, Le Roux P, Brouard J, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. Allergy. 2001;56(10):944-8. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00100.x> PMID:11576072
10. Ivanova JI, Birnbaum HG, Hsieh M, Yu AP, Seal B, van der Molen T, et al. Adherence to inhaled corticosteroid use and local adverse events in persistent asthma. Am J Manag Care. 2008;14(12):801-9. PMID:19067497
11. Molimard M, Le Gros V, Robinson P, Bourdeix I. Prevalence and associated factors of oropharyngeal side effects in users of inhaled corticosteroids in a real-life setting. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010;23(2):91-5. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2009.0762> PMID:19778267
12. Fitzgerald JM, Chan CK, Holroyde MC, Boulet LP. The CASE survey: patient and physician perceptions regarding asthma medication use and associated oropharyngeal symptoms. Can Respir J. 2008;15(1):27-32. PMID:18292850 PMCid:2677852
13. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. Chest. 1998;113(3):587-92. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.3.587> PMID:9515829
14. Foster JM, van der Molen T, de Jong-van den Berg L. Patient-reporting of side effects may provide an important source of information in clinical practice. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(10):979-80; author reply 981. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-007-0339-8> PMID:17618426 PMCid:2039823
15. Williamson IJ, Matusiewicz SP, 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(4):590-2. PMID:7664859
16. Ihre E, Zetterström O, Ihre E, Hammarberg B. Voice problems as side effects of inhaled corticosteroids in asthma patients--a prevalence study. J Voice. 2004;18(3):403-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2003.05.003> PMID:15331115
17. Korsgaard J, Ledet M. Potential side effects in patients treated with inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists. Respir Med. 2009;103(4):566-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.028> PMID:19136239
18. Gallivan GJ, Gallivan KH, Gallivan HK. Inhaled corticosteroids: hazardous effects on voice--an update. J Voice. 2007;21(1):101-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2005.09.003> PMID:16442776
19. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoj PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. Thorax. 1983;38(11):813-21. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.38.11.813> PMID:6648863 PMCid:459669
20. Lorimer S, Cox A, Langford NJ. A patient's perspective: the impact of adverse drug reactions on patients and their views on reporting. J Clin Pharm Ther. 2012;37(2):148-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01258.x> PMID:21592157
21. Medawar C, Herxheimer A, Bell A, Jofre S. Paroxetine, panorama and user reporting of ADRs: consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing surveillance. Int J Risk Saf Med. 2002;15:161-9.
22. Britten N, Stevenson F, Gafaranga J, Barry C, Bradley C. The expression of aversion to medicines in general practice consultations. Soc Sci Med. 2004;59(7):1495-503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.01.019> PMID:15246177
23. Lamb GC, Green SS, Heron J. Can physicians warn patients of potential side effects without fear of causing those side effects? Arch Intern Med.

- 1994;154(23):2753-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1994.00420230150018> PMID:7993161
24. Organização Pan-Americana da Saúde Brasil [homepage on the Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana

da Saúde Brasil. [cited 2012 Oct 20]. A importância da Farmacovigilância. Available from: http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=745&Itemid=423

Sobre os autores

Charleston Ribeiro Pinto

Professor Assistente. Curso de Bacharelado em Farmácia, Departamento de Química e Exatas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié (BA) Brasil.

Natalie Rios Almeida

Acadêmica de Medicina. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.

Thamy Santana Marques

Residente em Cirurgia Geral. Hospital Geral Roberto Santos, Salvador (BA) Brasil.

Laira Lorena Lima Yamamura

Farmacêutica. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Lindemberg Assunção Costa

Professor Assistente. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Adelmir Souza-Machado

Professor Adjunto. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; e Coordenador. Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.