

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JEREMIAS DE SOUZA SIMPLICIO
LILIANE DOS SANTOS PESSOA
PEDRO ÍVANO DE LIMA

**AVALIAÇÃO DO CLENIL NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM ADULTOS**

RECIFE/2022

JEREMIAS DE SOUZA SIMPLICIO

LILIANE DOS SANTOS PESSOA

PEDRO IVANO DE LIMA

**AVALIAÇÃO DO CLENIL NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
EM ADULTOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador: Prof. Dr. Flavio de Almeida Alves Junior

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S612a Simplicio, Jeremias de Souza
Avaliação do Clenil no tratamento de doenças respiratórias em adultos
/ Jeremias de Souza Simplicio, Liliane dos Santos Pessoa, Pedro Ívano de
Lima. - Recife: O Autor, 2022.
30 p.

Orientador(a): Dr. Flávio de Almeida Alves Júnior.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Dipropionato de Beclometasona. 2. Asma. 3. Rinite alérgica. 4.
Bronquite. I. Pessoa, Liliane dos Santos. II. Lima, Pedro Ívano de. III.
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que foi nossa base e sustento durante esses cinco anos de curso, mostrando o caminho certo e sendo nosso sustento nas horas mais difíceis dessa caminhada. Aos nossos Pais, tia e avó (in memoriam), que durante muitos anos não desistiram de nós. Fizeram realmente o trabalho de cuidador e educador. Obrigado por suas lutas diárias ao acordar cedo e buscar o pão de cada dia, além do amor incondicional sempre demonstrado nas pequenas coisas. Aos professores, que foram peças primordiais para essa conquista tão valiosa.

“A Farmácia é uma arte, e para realizá-la como arte, requer uma devoção tão exclusiva, um preparo tão rigoroso, quanto à obra de qualquer pintor ou escultor.” (Florence Nightingale).

RESUMO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, definem-se como doenças respiratórias, as doenças ou infecções que ocorrem no trato respiratório, tanto superior como inferior, nas quais há a obstrução da passagem do ar, tanto a nível nasal quanto a nível bronquiolar e pulmonar. Elas variam desde infecções agudas, como pneumonias e resfriados comuns, a infecções mais graves, como a tuberculose. A asma é uma patologia crônica que acomete cerca de 5% da população mundial, na sua maioria crianças e adolescentes; possui como características a hiper-reatividade brônquica (broncoconstrição), hipersecreção de muco como resposta a diversos estímulos e diminuição oscilante do fluxo aéreo. Já a rinite alérgica é definida como uma inflamação da mucosa nasal, induzida pela exposição à alérgenos que, após sensibilização, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE), que pode resultar em sintomas crônicos ou recorrentes. Bronquite é parcialmente baseada em achados microbiológicos, que o diagnóstico estaria estabelecido se preenchidos os seguintes critérios: tosse úmida com duração superior a quatro semanas; presença de infecção das vias aéreas inferiores. A utilização de corticosteroides inalatórios como tratamento de primeira linha para pacientes, exceto aqueles com asma intermitente, é firmemente estabelecido pelas diretrizes atuais e comumente utilizado na clínica diária. O dipropionato de beclometasona, princípio ativo de Clenil® HFA, quando administrado por via inalatória (oral), apresenta uma ação farmacológica antiinflamatória e antialérgica eficaz sobre a mucosa das vias respiratórias. O dipropionato de beclometasona exerce especificamente uma ação antireativa nos brônquios, reduzindo o edema e a hipersecreção, e inibindo a formação do broncoespasmo.

Palavras-chave: Dipropionato de Beclometasona. Asma. Rinite Alérgica. Bronquite.

ABSTRACT

According to the World Health Organization, respiratory diseases are defined as diseases or infections that occur in the upper and lower respiratory tract, in which there is obstruction of the air passage, both at the nasal, bronchiolar and pulmonary levels. They range from acute infections such as pneumonia and the common cold to more serious infections such as tuberculosis. Asthma is a chronic disease that affects about 5% of the world population, mostly children and adolescents; Its characteristics are bronchial hyperreactivity (bronchoconstriction), mucus hypersecretion in response to various stimuli, and an oscillating decrease in airflow. Allergic rhinitis is defined as an inflammation of the nasal mucosa, induced by exposure to allergens that, after sensitization, trigger an inflammatory response mediated by immunoglobulin E (IgE), which can result in chronic or recurrent symptoms. Bronchitis is partially based on microbiological findings, which the diagnosis would be established if the following criteria were met: wet cough lasting more than four weeks; presence of lower airway infection. The use of inhaled corticosteroids as a first-line treatment for patients other than those with intermittent asthma is firmly established by current guidelines and commonly used in daily practice. Beclomethasone dipropionate, the active ingredient of Clenil® HFA, when administered by inhalation (orally), has an effective anti-inflammatory and antiallergic pharmacological action on the airway mucosa. Beclomethasone dipropionate specifically exerts an antireactive action on the bronchi, reducing edema and hypersecretion, and inhibiting the formation of bronchospasm.

Keywords: Clenil. Beclomethasone Dipropionate. Asthma. Allergic Rhinitis. Assessment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág.
Figura 1. Principais Doenças Respiratórias	10
Figura 2. Representação da Asma: Pulmão Sadio e Pulmão Comprometido	11
Figura 3. Representação da Rinite: Seios Nasais com Secreção	13
Figura 4. Representação da Bronquite: Bronquíolo com Secreção e Bronquíolo limpo	15
Figura 5. Árvore Brônquica	17
Figura 6. Molécula de Dipropionato de Beclometasona	18

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Locais Afetados por cada Doença	21
Tabela 2. Clenil e sua atuação	22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
2. OBJETIVOS.....	09
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3.1 Doenças Respiratórias.....	10
3.1.1 <i>Asma</i>	11
3.1.2 <i>Rinite</i>	12
3.1.3 <i>Bronquite</i>	14
3.2 Farmacologia das doenças respiratórias.....	15
3.3 Clenil (Dipropionato de Beclometasona).....	17
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	19
5 RESULTADO E DISCUSSÃO.....	20
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

AVALIAÇÃO DO CLENIL NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM ADULTOS

Jeremias de Souza Simplicio

Liliane dos Santos Pessoa

Pedro Ivano de Lima

Flávio de Almeida Alves Júnior¹

Resumo: Segundo a Organização Mundial da Saúde, definem-se como doenças respiratórias, as doenças ou infecções que ocorrem no trato respiratório, tanto superior como inferior, nas quais há a obstrução da passagem do ar, tanto a nível nasal quanto a nível bronquiolar e pulmonar. Elas variam desde infecções agudas, como pneumonias e resfriados comuns, a infecções mais graves, como a tuberculose. A asma é uma patologia crônica que acomete cerca de 5% da população mundial, na sua maioria crianças e adolescentes; possui como características a hiper-reatividade brônquica (broncoconstrição), hipersecreção de muco como resposta a diversos estímulos e diminuição oscilante do fluxo aéreo. Já a rinite alérgica é definida como uma inflamação da mucosa nasal, induzida pela exposição à alérgenos que, após sensibilização, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE), que pode resultar em sintomas crônicos ou recorrentes. Bronquite é parcialmente baseada em achados microbiológicos, que o diagnóstico estaria estabelecido se preenchidos os seguintes critérios: tosse úmida com duração superior a quatro semanas; presença de infecção das vias aéreas inferiores. A utilização de corticosteroides inalatórios como tratamento de primeira linha para pacientes, exceto aqueles com asma intermitente, é firmemente estabelecido pelas diretrizes atuais e comumente utilizado na clínica diária. O dipropionato de beclometasona, princípio ativo de Clenil® HFA, quando administrado por via inalatória (oral), apresenta uma ação farmacológica antiinflamatória e antialérgica eficaz sobre a mucosa das vias respiratórias. O dipropionato de beclometasona exerce especificamente uma ação antireativa nos brônquios, reduzindo o edema e a hipersecreção, e inibindo a formação do broncoespasmo.

Palavras-chave: Dipropionato de Beclometasona. Asma. Rinite Alérgica. Bronquite.

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença de etiologia multifatorial e estudos têm sido desenvolvidos a fim de discriminarem esses fatores. A genética, por sua vez, tem chamado à atenção de pesquisadores, que buscam descobrir o papel da mesma na

¹ Professor (a) da UNIBRA. Doutor em Oceanografia. E-mail para contato: flavioal.oceano@gmail.com.

heterogeneidade fenotípica da doença, bem como a ação dos genes no estímulo à atividade de citocinas pró-inflamatório, indicando que a asma pode ser de origem extrínseca e alérgica, causada por fatores ambientais e dependentes de IgE (FERREIRA et al., 2019).

A rinite alérgica (RA) por sua vez é definida como uma doença sintomática do nariz, decorrente da reação inflamatória mediada por anticorpos IgE específicos e manifesta após a exposição da mucosa de revestimento da cavidade nasal ao alérgeno envolvido. Os sintomas da RA - obstrução nasal, coriza hialina, espirros e prurido nasal - são reversíveis espontaneamente ou com tratamento (CAMELO-NUNES; SOLÉ, 2010). Não há uma definição universalmente aceita de rinite, e a distinção entre um indivíduo normal e um com rinite é feita geralmente tendo-se como base a história clínica. Relatos da ocorrência de pelo menos um dos sintomas cardinais que são característicos, mas não patognomônicos de RA, após a exposição aos possíveis desencadeantes ou agravantes típicos - alérgenos da poeira, alérgenos de fungos de animais domésticos, polens; fumaça de tabaco, odores fortes, poluição e mudanças ambientais de temperatura e de umidade - podem auxiliar na identificação dos casos (CAMELO-NUNES; SOLÉ, 2010).

O profissional farmacêutico como agente de saúde público mais próximo da população, tem um papel fundamental na educação dos doentes e no desenvolvimento de estratégias educativas para a melhoria da adesão à terapêutica e otimização da eficácia do tratamento. O impacto desta intervenção traduz-se na melhoria da eficácia dos cuidados de saúde prestados e na redução dos custos associados. A começar pela escolha de terapias a ser aplicada no tratamento das doenças respiratórias crônicas, a função do farmacêutico é auxiliar na escolha das melhores terapias e na definição dessas drogas junto com a equipe médica (RODRIGUES, 2017). A assistência farmacêutica hospitalar constitui-se como um sistema complexo e relevante no âmbito da gestão de sistema e serviços de saúde, não somente por contemplar um dos insumos básicos de cuidados ao paciente como também pelos altos custos envolvidos (DANTAS, 2011).

O entendimento de que asma e rinite alérgica são manifestações de um mesmo processo inflamatório, substituindo a ideia de duas distintas entidades confinadas, cada uma delas, a um órgão específico, tem evoluído sobremaneira, e a literatura apresenta um robusto e atraente corpo de evidências que reforçam este novo paradigma, o que resultou, por exemplo, na elaboração de um documento

publicado em colaboração com a Organização Mundial da Saúde, que recebeu a sigla “ARIA”, construída a partir da fusão das primeiras letras da expressão inglesa Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (CAMARGOS et al., 2002).

Os medicamentos utilizados no tratamento da asma e da rinite alérgica são classificados em duas principais classes: agentes de controle ou prevenção que são os anti-inflamatórios e os agentes de alívio que provocam broncodilatação em alguns casos com rápido início de ação no músculo liso. A classe mais utilizada são os broncodilatadores. Os receptores da musculatura lisa brônquica possuem majoritariamente o subtipo β_2 , assim alguns medicamentos tem a capacidade de aumentar o fluxo de ar pelos brônquios afetando o tônus do músculo liso através da ação nos receptores do Sistema Nervoso Autônomo. Ao contrário, estimulação da via simpática mediada por receptores muscarínicos resultam em um papel secundário na broncoconstrição (ARAUJO, 2016).

Clenil é indicado no tratamento regular da asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica, com componente asmático, para prevenir o aparecimento e aumento da frequência de ataques asmáticos. O dipropionato de beclometasona controla a hiperatividade brônquica, reduzindo o edema e a hipersecreção, inibindo progressivamente o surgimento do broncoespasmo. Portanto, os dois princípios ativos se completam e se potencializam. A atividade do dipropionato de beclometasona é limitada ao nível da árvore brônquica sem causar efeito geral e, portanto, sem inibir a função suprarrenal. A fim de obter pleno sucesso terapêutico, é importante que o paciente siga atentamente a instrução de uso e aprenda a inalar corretamente o medicamento (GINA, 2008).

2. Objetivo Geral

Analisar a eficácia do Clenil no tratamento de doenças respiratórias em pacientes adultos portadores de asma, rinite alérgica e doenças inflamatórias.

2.1 Objetivos Específicos:

- Descrever a eficácia do medicamento em pacientes adultos;
- Descrever as principais doenças respiratórias e avaliar o grau de eficácia do medicamento para elas em pacientes adultos;
- Listar os efeitos colaterais pelo uso prolongado do medicamento Clenil em pacientes adultos.

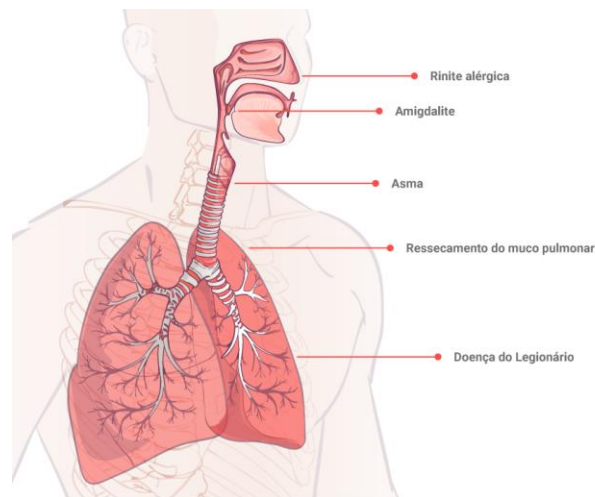
3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Doenças Respiratórias

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2015), definem-se como doenças respiratórias, as doenças ou infecções que ocorrem no trato respiratório, tanto superior como inferior, nas quais há a obstrução da passagem do ar, tanto a nível nasal quanto a nível bronquiolar e pulmonar. Elas variam desde infecções agudas, como pneumonias e resfriados comuns, a infecções mais graves, como a tuberculose (RUBIN et al., 2006).

Há várias maneiras de se classificarem as doenças respiratórias. Se a opção for por uma classificação anatômica, devem-se considerar as doenças segundo a estrutura mais comprometida no processo mórbido; por exemplo: doenças da pleura (derrames pleurais, pleurites, fibrose pleural, entre outras doenças), doenças das vias aéreas (asma, rinite alérgica, bronquite, entre outras), doenças do interstício pulmonar (edema intersticial, fibrose intersticial difusa, entre outras doenças) e assim por diante como está representado na figura 1 (CAMARGOS, 2002).

Figura 1: Principais doenças respiratórias.



Fonte: Revista SPDV.

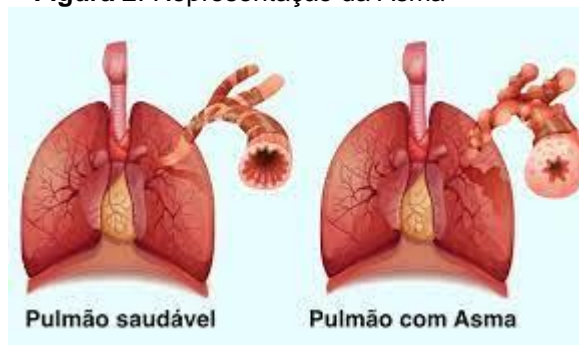
Embora as infecções das vias respiratórias superiores (IVRS) sejam muito frequentes, mas raramente com risco de vida, as infecções das vias respiratórias inferiores (IVRI) são responsáveis por doenças mais graves, tais como: gripe, pneumonia, tuberculose e bronquiolite, que são os principais contribuintes para a mortalidade por infecções respiratórias agudas (IRAs) (AZEVEDO et al., 2012). Apesar das infecções do trato respiratório inferior levarem a quadros mais graves e serem causadas, principalmente por bactérias como *Neisseria meningitidis*,

Streptococcus hemolyticus e *Streptococcus pneumoniae*, as infecções agudas, causadas por vírus predis põem às infecções por bactérias.

3.1.1. Asma

A asma é uma patologia crônica que acomete cerca de 5% da população mundial, na sua maioria crianças e adolescentes; possui como características a hiper-reatividade brônquica (broncoconstrição), hipersecreção de muco como resposta a diversos estímulos e diminuição oscilante do fluxo aéreo. Abrange conjunturas diversas, deliberada pela interação de fatores genéticos e ambientais, e sua patogenia envolve diversas células e mediadores inflamatórios atuantes nas vias aéreas, que promovem os sintomas e sua continuidade, como mostra na figura 2. Os portadores de asma normalmente apresentam dificuldade de respirar, tosse persistente, chiado e aperto no peito, respiração curta e rápida e desconforto torácico. Os sintomas podem ser mais acentuados nas primeiras horas da manhã e no período noturno; podem ocorrer como resposta à prática de exercícios físicos, quando o paciente fica exposto a alérgenos e à poluição ambiental (CORCINE; GARCIA, 2020).

Figura 2: Representação da Asma



Fonte: Fundação Oswaldo Cruz (2022).

Segundo as IV diretrizes brasileiras de manejo da asma, de 2006, na asma alérgica extrínseca, o indivíduo ao ser sensibilizado por determinado antígeno no ambiente, tem seus linfócitos Th2, presentes na mucosa brônquica da asma, ativados, através das células apresentadoras de antígeno, e passam a produzir interleucinas IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5, que irão dar continuidade ao processo inflamatório. As interleucinas produzidas, principalmente IL-4, ativarão os linfócitos B que produzirão as imunoglobulinas E (IgE) específicos. Se o mesmo indivíduo entrar novamente em contato com o antígeno, a memória imunológica será acionada e

ocorrerá a resposta humoral, através da liberação de IgE específico, ligados aos seus receptores nos mastócitos. Esses últimos, quando ativados, liberam histamina e eicosanoides que potencializarão uma cascata inflamatória com ativação de todas as células e seus mediadores (BOLMEIER, 2017). Outros estudos mostram que os eosinófilos recrutados pelas IL-5 até o sítio da inflamação, podem ter ação deletéria ao tecido epitelial e participação significativa nas lesões que resultará em remodelamento brônquico irreversível (WOODRUFF et al., 2009).

No diagnóstico funcional é realizado o teste de espirometria que indicará as funções pulmonares e possível obstrução do fluxo aéreo, através da VEF1 e PEF, principalmente após uso de broncodilatadores de curta duração. O volume expiratório no primeiro segundo é analisado em relação à capacidade vital forçada, que pode identificar distúrbios ventilatórios obstrutivos (DVO), em virtude da redução dos valores relacionados (SOARES, 2008). A asma é uma doença heterogênea e com múltiplos fenótipos que devem ser pontuados no momento do diagnóstico. A partir dos dados multiparamétricos, a asma pode ser classificada quanto a sua gravidade, severidade nas crises e ao grau de controle da doença (BOLMEIER, 2017).

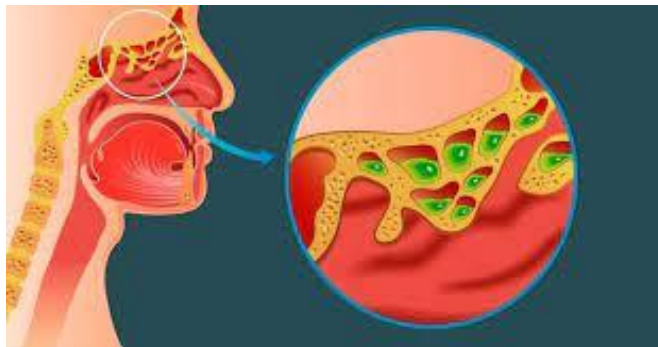
A farmacologia da asma abrange uma ampla classe de medicamentos para tratar a constrição pulmonar e a resposta alérgica dos alvéolos, entre os mais utilizados estão os agonistas beta 2- adrenérgicos, que são empregados no tratamento de sintomas associados; anticolinérgicos, que atuam inibindo os receptores muscarínicos M3 resultando na broncodilatação e diminuição da secreção de muco; e os expectorantes que irão liquefazer o muco e desinflamar a mucosa respiratória. (SOARES, 2015).

3.1.2. Rinite Alérgica

Já a rinite alérgica é definida como uma inflamação da mucosa nasal, induzida pela exposição à alérgenos que, após sensibilização, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE), que pode resultar em sintomas crônicos ou recorrentes. Os principais sintomas que incluem rinorréia aquosa, obstrução/prurido nasais, espirros e sintomas oculares, tais como prurido e hiperemia na conjuntival, os quais se resolvem espontaneamente ou através de tratamento. No Brasil mostrou que a prevalência média de sintomas relacionados à rinite alérgica foi 29,6% entre adolescentes e 25,7% entre escolares. Quanto aos

sintomas relacionados à asma ativa, a prevalência média foi de 19,0 e 24,3% entre adolescentes e escolares, respectivamente. O Brasil está no grupo de países que apresentam as maiores taxas de prevalência de asma e de rinite alérgica no mundo. A rinite alérgica pode ser considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias crônicas e, apesar de não estar entre aquelas de maior gravidade, é um problema global de saúde pública, também, porque afeta a qualidade de vida dos pacientes e dificulta o controle da asma. A prevalência tem aumentado ao longo dos anos e provavelmente é subestimada, pois muitos indivíduos não a reconhecem como uma doença e não procuram atendimento médico. Por outro lado, os profissionais de saúde frequentemente negligenciam a rinite. Ainda assim, a rinite alérgica encontra-se entre as dez razões mais frequentes para a procura de atendimento primário à saúde. Na figura 3 podemos observar como é a rinite alérgica, temos secreção que se instala nas paredes das vias aéreas e os alergenios, pontinhos verdes, ficam mais ativos (IBIAPINA et al., 2008).

Figura 3: Representação da Rinite



Fonte: ANVISA (2015).

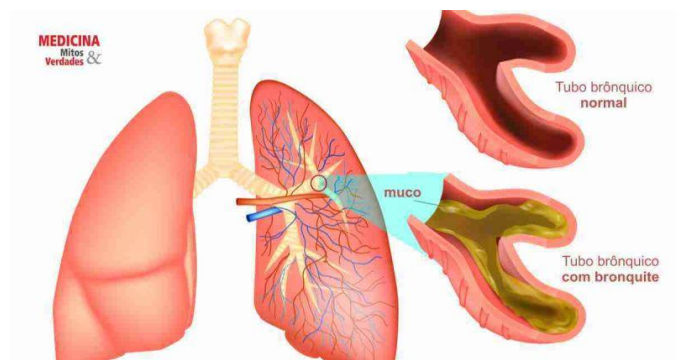
Um adequado exame clínico identifica sem muitas dificuldades os sinais de rinite, tais como: hipertrofia e palidez dos cornetos inferiores, e secreção hialina, que estão associados a uma disfunção do epitélio, vasos, glândulas e nervos que, devido a um infiltrado de células inflamatórias, mediadores inflamatórios e citocinas, prejudicam o processo de aquecimento, umidificação e filtração do ar inspirado. Com relação aos sintomas, esses podem incluir paroxismos de espirros, prurido/obstrução nasal, rinorréia, prurido em orofaringe, hiperemia e prurido oculares. É importante ressaltar que pode haver comorbidades, otite média serosa recorrente e rinosinusite crônica. A coexistência de sibilância pode sugerir a associação com a asma e, nessas situações, a realização de provas de função pulmonar com prova broncodilatadora torna-se indispensável para avaliar a asma subclínica.

Classicamente, a rinite alérgica era classificada em sazonal ou perene, mas estas categorias não correspondem à realidade em nosso meio, nem tampouco facilitam a abordagem do paciente.

A tosse é um ato respiratório complexo, com importância defensiva, cuja principal função é eliminar, das vias aéreas, secreções ou materiais inalados potencialmente danosos, de forma a prevenir efeitos pulmonares prejudiciais que possam comprometer a ventilação. No entanto, a tosse pode ser sintoma de muitas doenças respiratórias, tais como infecções ligeiras ou transitórias do trato respiratório superior, mas também doenças crônicas graves. Nos países desenvolvidos, a tosse é o principal motivo de procura de aconselhamento médico nos Cuidados de Saúde Primários e a principal razão de referência aos Cuidados de Saúde Secundários. Por isso, nos últimos anos, o interesse nos mecanismos de base da tosse e na clínica associada a este sintoma tem vindo a aumentar, permitindo melhorar o conhecimento da neurofisiologia e de novas etiologias clínicas (FRANCO, 2019).

3.1.3 Bronquite

Bronquite é parcialmente baseada em achados microbiológicos, que o diagnóstico estaria estabelecido se preenchidos os seguintes critérios: 1) tosse úmida com duração superior a 4 semanas; 2) presença de infecção das vias aéreas inferiores, definida pelo crescimento de bactérias respiratórias patogênicas numa densidade $\geq 10^4$ unidade de formação de colônias (UFC) /mL no lavado broncoalveolar (obtido por broncoscopia flexível) ou na expectoração; 3) resolução da tosse após duas semanas de antibiótico oral apropriado. No entanto, um dos critérios diagnósticos era difícil de obter, uma vez que, por ser um exame invasivo, é impraticável e pouco ético realizar broncoscopia e lavado broncoalveolar a todos com suspeita de bronquite (FRANCO, 2019). Na figura 4, vemos a diferença de um tubo brônquico saudável e um com bronquite.

Figura 4: Representação da Bronquite

Fonte: Livro de Medicina Mitos e Verdades

3.2. Farmacologia das doenças respiratórias

A utilização de corticosteroides inalatórios (ICS) como tratamento de primeira linha para pacientes, exceto aqueles com asma intermitente, é firmemente estabelecido pelas diretrizes atuais (GINA, 2008) e comumente utilizado na clínica diária. Contudo, muitos pacientes tratados com ICS continuam apresentando sintomas e exacerbações de asma. O uso do ICS no estágio precoce, com a adição de broncodilatadores de ação rápida (medicamentos de resgate), é agora reconhecido como uma abordagem bem estabelecida ao tratamento de asma com anti-inflamatórios, no intuito de prevenir em longo prazo o comprometimento irreversível da função pulmonar. De acordo com as diretrizes internacionais, esses medicamentos devem ser utilizados como terapia de primeira linha, tanto para adultos quanto para crianças, com exceção de casos muito leves da condição (GINA, 2008).

Há duas grandes classes de terapia inalatória para o tratamento de doença obstrutiva das vias respiratórias: agentes broncodilatadores e anti-inflamatórios. Entre os agentes anti-inflamatórios atualmente disponíveis, o dipropionato de beclometasona (BDP), é um glicocorticosteroide ativo sintético estabelecido e amplamente utilizado topicamente em inalação desde 1972. O salbutamol é um broncodilatador utilizado mundialmente há décadas e esses dois medicamentos são os únicos medicamentos antiasmáticos incluídos na lista medicamentos essenciais da WHO (GINA, 2008).

As diferenças climáticas são fatores que interferem no desenvolvimento de doenças respiratórias, principalmente no nascimento em meses de inverno e em meses chuvosos, resultando em maiores ocorrências de hospitalização por

pneumonia e asma. Entre os alérgenos, os ácaros e seus excrementos, são um dos maiores responsáveis por aumentar o processo de inflamação dos brônquios. Esses habitam em locais como travesseiros, bichos de pelúcia e papéis. Já os fungos, estão predominantes em casa úmidas, quentes e mal ventiladas, podendo estar presentes em ar condicionados. As fezes de barata podem provocar sintomas da asma e aumentar a inflamação dos brônquios (ARAÚJO, 2016).

O trato respiratório pode ser visto como uma unidade morfofuncional. A mucosa nasal e brônquica tem arquitetura semelhante, caracterizada por epitélio pseudoestratificado, com células ciliadas colunares apoiadas sobre a membrana basal. Em praticamente toda a sua extensão, a mucosa do trato respiratório é rica em mastócitos e tecido linfoide, constituindo o chamado “tecido linfoide associado à mucosa ou ao brônquio”. Na submucosa, encontram-se vasos sanguíneos, glândulas mucosas, nervos e células inflamatórias, a saber, monócitos, linfócitos, mastócitos e eosinófilos (CAMARGOS et al., 2002).

Apesar do avanço no entendimento da fisiopatogênia da asma e do grande recurso utilizado em pesquisa na busca de novos medicamentos, o controle adequado desta enfermidade ainda parece ser uma dificuldade internacional. Diversos fatores têm sido considerados para explicar esse fato, alguns relacionados ao custo do tratamento e outros relacionados à educação inadequada por parte de ambos, profissionais de saúde e pacientes, sobre os aspectos médico-psico-sociais enfocados na asma como uma doença crônica. A não adesão ao tratamento ou o uso incorreto dos dispositivos inalatórios pode causar um significativo impacto negativo na efetividade dos tratamentos. Giraud e Roche demonstraram que o uso incorreto do aerossol dosimetrado está associado a uma piora do controle da asma, devido à redução de eficácia do tratamento com corticosteroide inalatório (CI). Estes autores verificaram que o escore de instabilidade de asma, baseado em sintomas noturnos e diurnos, uso de b2-agonistas de curta ação, visitas a emergência e percepção do controle da asma pelo paciente, foi significativamente maior no grupo de pacientes que não utilizava corretamente o CI (FITERMAN, 2004).

Devido à ação direta das drogas na mucosa respiratória, a via inalatória possibilita que o efeito terapêutico seja obtido com doses menores dos fármacos, fazendo com que também os efeitos adversos sejam reduzidos, o que a tem consagrado como a principal via de administração de medicação para asma. Atualmente, um crescente número de dispositivos inalatórios tem sido desenvolvido

na tentativa de proporcionar maior eficácia na deposição pulmonar e conforto para sua utilização. O dispositivo ideal deve ser simples de usar, de baixo custo de fabricação e possível de ser individualizado para cada paciente, inclusive por sua preferência, o que pode levar a uma maior efetividade do tratamento. Apesar da importância de se procurar proporcionar ao paciente um medicamento e dispositivo que lhe seja mais agradável, há muito poucos estudos, e nenhum no nosso meio, que tenha procurado abordar a preferência do paciente em relação ao uso de um dispositivo para inalação de medicação (FITERMAN, 2004).

3.3 Clenil (Dipropionato de Beclometasona)

O dipropionato de beclometasona, princípio ativo de Clenil® HFA, quando administrado por via inalatória (oral), apresenta uma ação farmacológica antiinflamatória e antialérgica eficaz sobre a mucosa das vias respiratórias. O dipropionato de beclometasona exerce especificamente uma ação antireativa nos brônquios, reduzindo o edema e a hipersecreção, e inibindo a formação do broncoespasmo. Administrado topicamente por via inalatória (oral), o dipropionato de beclometasona atua exclusivamente sobre as estruturas da árvore respiratória, figura 5, em que podemos observar a estrutura do pulmão humano; em decorrência deste fato, desde que obedecidas às doses indicadas, não ocasiona efeitos sistêmicos e não induz ações inibitórias sobre as atividades do córtex suprarrenal (GINA, 2010).

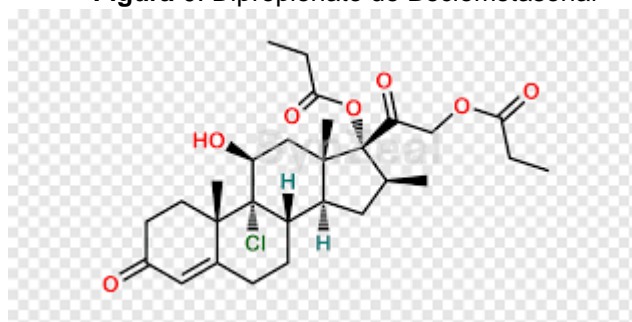
Figura 5: Árvore Brônquica.



Fonte: FCAV/UNESP.

A absorção sistêmica do dipropionato de beclometasona inalterado, administrado por via inalatória (oral), ocorre através dos pulmões. Uma pequena e desprezível absorção pelo trato gastrointestinal de dipropionato de beclometasona em sua forma inalterada pode ocorrer. A biodisponibilidade absoluta depois da inalação é de aproximadamente 2% e 62% da dose nominal de dipropionato de beclometasona inalterado e monopropionato-17-beclometasona, respectivamente. Dipropionato de beclometasona é rapidamente absorvido com concentração plasmática (t_{max}) observada depois de 0,3 horas. Monopropionato-17-beclometasona aparece mais lentamente com concentração plasmática (t_{max}) de 1 hora. O aumento da dose inalada leva a um aproximado aumento linear da exposição sistêmica. A biodisponibilidade de dipropionato de beclometasona por administração oral é desprezível, mas a conversão pré-sistêmica à monopropionato-17-beclometasona resulta em 41% da dose sendo absorvida como monopropionato-17-beclometasona. A distribuição tecidual do dipropionato de beclometasona é moderada, e apresenta-se mais expressiva para o monopropionato-17-beclometasona. A ligação às proteínas plasmáticas é moderadamente alta (87% para monopropionato-17-beclometasona). O dipropionato de beclometasona é rapidamente convertido em vários metabólitos por enzimas esteéricas presentes na maioria dos tecidos. O principal produto do metabolismo é o monopropionato-17-beclometasona ativo. As eliminações de dipropionato de beclometasona e monopropionato-17-beclometasona são caracterizadas por um alto “clearance” plasmático (150 e 120 L/h), com correspondente meia-vida de 0,5 e 2,7 horas, respectivamente (GINA, 2008). Na figura 6, é apresentado a formula estrutural do dipropionato de beclometasona.

Figura 6: Dipropionato de Beclometasona.



Fonte: ANVISA (2015).

Até o momento não foi constatado qualquer efeito grave pela utilização do medicamento Clenil® HFA, de acordo com as doses aconselhadas. Podem ocorrer reações sistêmicas, especialmente quando altas doses são prescritas por período de tempo prolongado. Os possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão da adrenal, retardamento do crescimento em crianças e adolescentes, redução da densidade óssea, catarata e glaucoma. Como com qualquer terapêutica inalatória, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos após dosificação. Neste caso, o paciente deve ser tratado, imediatamente, com broncodilatadores de rápida ação. O medicamento deve ser imediatamente descontinuado, o paciente deve ser avaliado e, se necessário, uma terapia alternativa deve ser instituída. Reações de hipersensibilidades tais como rashes, prurido e eritema, edema dos olhos, face, lábios e garganta, têm sido reportadas. Pode ocorrer Candidíase na boca e garganta de alguns pacientes. A incidência aumenta com doses maiores do que 400 mcg de dipropionato de beclometasona por dia. Pacientes com altos níveis sanguíneos de *Candida precipitins*, indicativo de uma infecção prévia, tem maior probabilidade de desenvolver esta complicação. Pode-se reduzir ou prevenir essa reação, realizando-se uma lavagem bucal com água após cada inalação. Essa infecção deve ser tratada com antifúngicos tópicos e não é necessária a interrupção do tratamento. Perda de voz ou irritação da garganta pode ocorrer em alguns pacientes. A perda de voz é reversível e desaparece após parar o tratamento e ou descansar a voz. Estes pacientes devem ser aconselhados a lavar a boca com água imediatamente após cada inalação (GINA, 2010).

4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Foi realizado um estudo biográfico com abordagem quali - quantitativa com seleção de artigos relacionados à temática em questão, a partir de buscas nos bancos de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências e Saúde (LILACS), PubMed/ MEDLINE, Google Acadêmico.

Para alcançar o objetivo deste estudo, utilizou-se a pesquisa bibliográfica de fonte secundária, como método. Para Franco (2019), a pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído principalmente, por livros e artigos científicos, além de textos divulgados por textos magnéticos e eletrônicos, procurando explicar um problema, a partir de referenciais teóricos publicados, tendo

a intenção de recolher os conhecimentos a cerca de um problema, constituindo-se no processo básico para os estudos. Foram utilizados artigos de 2002 a 2020, cujo critério de inclusão foi textos relacionados a doenças respiratórias crônicas em adultos e artigos sobre o uso do clenil e o critério de exclusão foram textos relacionados a doenças respiratórias crônicas em crianças e adolescentes.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento farmacológico não reduz a necessidade de ações educativas para diminuir a exposição a fatores agravantes/ desencadeantes e para o controle da doença, especialmente a exposição ao tabagismo, ativo ou passivo. Essas ações devem ser realizadas em todos os casos de asma. Os pacientes devem entender a diferença entre tratamento de manutenção e o tratamento das exacerbações. É importante ressaltar que a introdução precoce dos medicamentos antiinflamatórios reduz a frequência de asma aguda e pode resultar em melhor preservação da função pulmonar em longo prazo, além de prevenir o remodelamento das vias aéreas (GINA, 2008).

Na coexistência de asma e rinite alérgica, impõe-se tratamento com corticoide inalatório pela via oral e corticoide intranasal, respectivamente. Alternativamente, na indisponibilidade de corticoides tópicos nasais, pode-se modificar a técnica usual e administrar o corticoide inalatório por meio da inalação nasal exclusiva (com boca fechada) por meio de máscara facial acoplada a espaçador valvulado de grande volume. Essa via de administração se mostrou eficaz no tratamento de ambas às afecções em dois ensaios clínicos realizados no Brasil (BRASIL, 2010).

O dipropionato de beclometasona, princípio ativo de Clenil® HFA, quando administrado por via inalatória (oral), apresenta uma ação farmacológica antiinflamatória e antialérgica eficaz sobre a mucosa das vias respiratórias. Reduzem a inflamação da mucosa nasal, levando à melhora da obstrução e prurido, dos espirros, bem como da rinorreia. Seu efeito terapêutico máximo ocorre a partir da segunda semana de utilização. A boa ação sobre a obstrução nasal e melhora do sono aliada à facilidade posológica (uma a duas vezes ao dia) contribuem para a maior adesão ao tratamento (BRASIL, 2010). Podemos observar na tabela 1, que apesar de bem parecidas às doenças respiratórias crônicas que acometem os adultos possuem sutis diferenças.

Tabela 1: Locais afetados por cada doença.

ASMA	BRONQUITE	RINITE
Atinge os brônquios, que se contraem e dificultam a passagem do ar.	Atinge os brônquios, que são tubos que conduzem o ar da traqueia e até os alvéolos, ficando cheios de secreção.	Atinge mucosas de revestimento das cavidades do crânio, quando inflamada incha, produz coriza e o nariz entope.

Fonte: AUTORES.

Se o controle não for obtido, deve-se reavaliar a adesão à medicação prescrita, equívoco na técnica de uso dos medicamentos inalatórios, presença de fatores agravantes ou desencadeantes, tais como rinite alérgica não tratada, infecções virais, exposição à alérgenos, entre outros. Os β_2 - agonista de longa duração utilizados em monoterapia podem estar associados a um risco aumentado de morte relacionada à asma, intubação e hospitalização, porém, de acordo com algumas revisões sistemáticas, com exceção da Cochrane, esses riscos não estão associados ao seu uso se utilizados em combinação com corticoides inalatório (CI). As recomendações do GINA 2008, do British Guideline on the Management of Asthma (2006) e da IV Diretrizes Brasileiras de Asma (2006) são para priorizar o uso de CI de baixa dose associado a um β_2 - agonista de longa duração como terapia de manutenção no tratamento da asma e, em seguida, o uso de monoterapia de CI em dose média/ alta. Em nosso algoritmo, invertemos essa sequência de opções levando-se em consideração o conflito de evidência científica acerca da segurança do uso continuado dos β_2 - agonista de longa duração no tratamento de doenças respiratórias crônicas.

Em um estudo duplo-cego, duplo-dummy, randomizado e multicêntrico, um grupo de pacientes foi avaliado para tratamento com duas diferentes doses de beclometasona (400 mcg, duas vezes ao dia ou 800 mcg, uma vez ao dia). Os pacientes foram randomizados: alguns foram incluídos no grupo de uma dose diária e o restante no grupo de duas doses diárias. Durante o período de doze semanas de tratamento, a melhora observada nos parâmetros de função pulmonar foi observada

em ambos os grupos de tratamento. O pico de fluxo expiratório matinal e noturno mostrou um ligeiro aumento progressivo, bem como a variabilidade diurna do PFE mostrou uma redução progressiva nos dois grupos de tratamento durante todo o período de estudo, sem atingir significância estatística (GINA, 2010).

Além disso, em ambos os grupos de tratamento, um progressivo e semelhante aumento da quantidade de noites e dias livres de sintomas e do grande percentual de pacientes que alcançaram total controle dos sintomas da asma foi detectado. Finalmente, nenhuma mudança significativa no exame laboratorial urinário (medidas na relação cortisol/creatinina) foi observada ao longo do período de estudo e mesmo comparando-se esses valores entre os dois grupos. Uma dose diária de 800 mcg de beclometasona, administrado por doze semanas, com um nebulizador, separadas em uma ou duas administrações por dia, fornece eficácia similar na manutenção da função pulmonar e dos sintomas das doenças, com um bom perfil de tolerabilidade (GINA, 2010).

O dipropionato de beclometasona exerce diversos efeitos antiinflamatórios sobre as vias aéreas dos pacientes asmáticos, com uma melhora das alterações estruturais da parede brônquica, com conseqüente redução da hiperresponsividade brônquica e dos sintomas da asma. Na tabela 2 vemos os diferentes tipos de Clenil e sua atuação nas doenças respiratórias crônicas estudadas.

Tabela 2: Clenil e sua atuação

Asma	Bronquite	Rinite
Clenil A	Clenil A	Clenil A
Clenil Compositum A	Clenil HFA 250 mcg	Clenil Compositum A
Clenil HFA 250 mcg	-----	Clenil HFA 250 mcg

Fonte: AUTORES.

Segundo o Ministério da Saúde (2010) não há diferença na eficácia terapêutica quando os broncodilatadores de ação rápida são administrados por meio de aerossóis (bombinhas) – especialmente quando acoplados a espaçadores – ou nebulização (por meio de nebulizadores elétricos ou de fluxômetro de oxigênio). Os espaçadores podem ser artesanais (valvulados ou não valvulados, como é o caso de garrafas de água mineral).

O tratamento em paciente que já recebeu tratamento sistêmico com corticosteroides necessita precauções adicionais e vigilância médica periódica, visto que a reativação da função suprarrenal, suprimida em virtude da corticoterapia sistêmica é lenta. É necessário, no entanto, que a doença asmática esteja relativamente estabilizada com o tratamento sistêmico. No início do tratamento, Clenil® HFA deve ser administrado mantendo-se a corticoterapia sistêmica; a seguir o tratamento deverá ser progressivamente reduzido, controlando-se o paciente em intervalos regulares (aconselha-se exames periódicos da função suprarrenal), modificando-se a posologia do Dipropionato de Beclometasona de acordo com os resultados obtidos. Durante as fases de stress ou de crises asmáticas graves, os pacientes deverão ser submetidos a um tratamento suplementar com corticosteroides por via sistêmica. Em relação aos efeitos adversos, os dois grupos tratados tiveram a mesma incidência e perfil de eventos adversos. Somente onze eventos adversos foram reportados e nenhum evento adverso teve relação com o tratamento (GINA, 2008).

O dipropionato de beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que os outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis. No entanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, é aconselhável o cuidado e o acompanhamento adequado com o uso de tais medicamentos. Efeitos colaterais sistêmicos são extremamente improváveis, devido à baixa dose administrada, mas podem ocorrer com tratamento prolongado. Como ocorre com outros medicamentos inalatórios, há possibilidade de ocorrência de broncoespasmo paradoxal. Podem ocorrer, muito raramente, arritmias cardíacas (incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístoles) e isquemia do miocárdio (PAPI et al., 2009).

A combinação de duas drogas broncodilatadoras (beta-agonista de ação rápida e brometo de ipratrópio) potencializa o efeito da broncodilatação, diminui o número de hospitalizações e melhora a função pulmonar (PFE e VEF1). Devido à toxicidade e efetividade, as xantinas têm papel restrito no tratamento de asma, com efeitos colaterais potencialmente fatais. Os corticoides sistêmicos aumentam a velocidade de alívio dos sintomas, especialmente se:

- O tratamento inicial com β_2 de curta duração falhar.
- O paciente já usa corticoide sistêmico.

- Houve necessidade de corticoide sistêmico em exacerbação prévia.

Os corticoides por via oral são tão efetivos quanto por via endovenosa, além de ser uma via menos invasiva e mais barata, podendo ser usados no pronto-socorro e devem ser continuados por 5 a 10 dias | por via oral após o uso durante a exacerbação (BRASIL, 2010).

Os fatores responsáveis pelo desencadeamento de uma crise asmática são conhecidos como “gatilhos” (triggers). Entre os principais, destacam-se:

- Infecção viral.
- Alérgenos (poeira, ácaros, pólen, pelo de animais, entre outros).
- Fumaça de cigarro.
- Irritantes químicos e poluição ambiental.
- Mudanças climáticas.
- Exercícios físicos vigorosos.
- Medicamentos (anti-inflamatórios não esteroides e betabloqueadores).
- Estresse emocional.

Cerca de 80% das exacerbações são concomitantes a quadros de infecções virais das vias aéreas, cujos principais agentes são rinovírus, influenza, vírus sincicial respiratório, entre outros (BRASIL, 2010).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aprendizado construído aponta que o mercado brasileiro já disponibiliza broncodilatadores beta adrenérgico de curta duração (salbutamol e fenoterol) e corticosteroide inalatórios (beclometasona e ciclosenida). Devido à ação direta das drogas na mucosa respiratória, a via inalatória possibilita que o efeito terapêutico seja obtido com doses menores dos fármacos, fazendo com que também os efeitos adversos sejam reduzidos, o que a tem consagrado como a principal via de administração de medicação para as doenças respiratórias. Ainda podemos perceber que o tratamento farmacológico não reduz a necessidade de ações educativas para diminuir a exposição a fatores agravantes/ desencadeantes e para o controle da doença, porém, o dipropionato de beclometasona, princípio ativo de Clenil® HFA, quando administrado por via inalatória (oral), apresenta uma ação farmacológica antiinflamatória e antialérgica eficaz sobre a mucosa das vias respiratórias e reduzem a inflamação da mucosa nasal, levando à melhora da

obstrução e prurido, dos espirros, bem como da rinorreia e seu efeito terapêutico máximo ocorre a partir da segunda semana de utilização.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, E.M. **Análise da pertinência técnica do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas que regulamentam o acesso ao tratamento da asma.** Disponível em <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/3705/1/EMA30112016.pdf> acessado em 12 de março de 2022

AZEVEDO, J.V.V; SANTOS, C.A.C; ALVES, T.L.B; AZEVEDO, P.V; OLINDA, R.A..

Influência do clima na incidência de infecção respiratória. Disponível em

<https://www.scielo.br/j/rbmet/a/P9NsC8yg6ZTXngzHkk97XzR/?lang=pt> acessado em 14 de abril de 2022.

BOLLMEIER, S. **Clinical updates on the management of asthma.** The american journal of managed care, vol 23, n01, s3-s11, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Doenças respiratórias crônicas** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 160 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, n. 25).

CAMARGOS, P.A.M; RODRIGUES, M.E.S.M; SOLÉ,D.; SCHEINMANN,P. **Asma e rinite alérgica como expressão de uma única doença: um paradigma em construção.**

Disponível em

<https://www.scielo.br/j/jped/a/7shrndbLJBBgJ3GsdfC5Qps/?format=pdf&lang=pt> acessado em 01 de março de 2022.

CAMELO-NUNES, I.C; SOLÉ, D. **Rinite alérgica: indicadores de qualidade de vida.**

Disponível em

<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/NPCTmSJNLPW77nxBqB5bLRM/?format=pdf&lang=pt> acessado em 01 de março de 2022.

COUTO, D; **Os Múltiplos Papéis do Farmacêutico na Atenção Oncológica.** Disponível

em https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media_root/rrc-24-educacao-os-

multiplos-papeis-do-farmaceutico-na-atencao-oncologica.pdf acessado em 30 de agosto de 2021.

CORCINI, D.S; GARCIA, R.M.A. **Atenção farmacêutica a pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e asma.** Disponível em file:///C:/Users/Bella/Downloads/25850-Texto%20do%20artigo-140809-1-10-20210615. pdf acessado em 12 de março de 2022.

DANTAS, S.C.C; **Farmácia e Controle das Infecções Hospitalares.** Revista Eletrônica Pharmacia Brasileira, nº80, Fev./Mar. 2011, pag. 3 – 20.

FERREIRA, E.L ; TAVARES, G ; FIALHO, G.R.S;PITANGA, T.N.. **NOVAS TERAPIAS COADJUVANTES AO TRATAMENTO CLÁSSICO DA ASMA BRONQUICA: uma revisão da literatura.** Disponível em <http://ri.ucsal.br:8080/jspui/bitstream/prefix/1402/1/Novas%20terapias%20coadjuvantes%20ao%20tratamento%20cl%C3%A1ssico%20da%20asma%20bronquica%3A%20uma%20revis%C3%A3o%20da%20literatura.pdf> acessado em 12 de abril de 2022.

FITERMAN, J; MATTOS, W; CUKIER, A ; PIZZICHINNI, C;FRARE E SILVA, R ; KAHAN, F; JARDIM, J.R; BRANCATELLI, A. **Avaliação da prática clínica, aceitabilidade e preferência de dois laboratórios de beclometasona de tratamento da asma: Pulvinal® versus Aeroliser®.** Disponível em http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132004000500003&script=sci_arttext acessado em 15 de março de 2022.

FRANCO, I.C. **Bronquite Bacteriana Prolongada: uma revisão da literatura.** Disponível em <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43036/1/InesCFranco.pdf> acessado em 12 de março de 2022.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA, 2008). Disponível em <https://ginasthma.org/> acessado em 20 de abril de 2022.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA, 2010). Disponível em <https://ginasthma.org/> acessado em 30 de abril de 2022.

IBIAPINA, C.C; SARINHO, E.S.C.; CAMARGOS, P.A.M.; ANDRADE,C.R.; CRUZ FILHO, A.A.S. **Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos.**

Disponível em <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/Br3nrmVYS4xJTH8NMd3xScP/?format=pdf&lang=pt> acessado em 20 de fevereiro de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. WHO Guidelines. **PANDEMIC AND EPIDEMIC DISEASES**. Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory infections. 2014. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134_eng.pdf?ua=1. Acessado em: 16 de maio de 2022.

PAPI A et al. **Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children**. Allergy. 2009; 64(10):1463-71.

PINTO, A.M; COSTA, J.B. **5 doenças causadas pelo ar condicionado sujo**. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/460/358> acessado em 08 de maio de 2022.

RODRIGUES, G.; **Farmácia e Oncologia**. Revista Eletrônica Saúde Brasil: Educação Farmacêutica em Oncologia. Disponível em <http://saudebrasilnet.com.br/sistema/Fotos/11122017111609.pdf> acessado em 14 de setembro de 2021.

RUBIN et al. **Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina**. 4ª ed. Editora Guanabara Koogan, 2006.

WOODRUFF, P.G et al. **T-helper type2- driven inflammation Defines Major subphenotypes of asthma**. Journal of Respiratory and critical care medicine. vol 180, n5, p 388-395, Sept 01, 2009.