



A Segurança da Budesonida



Budesonida: o que há de novo em relação a uma droga segura



Dr. Raul Emrich Melo

- Mestre e doutor pela Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Depto. de Pediatria / EPM - Unifesp
- Pesquisador associado da Unifesp

Na abordagem inicial de um paciente alérgico, seja com diagnóstico de rinite ou asma, diversos consensos sinalizam a preferência pelo corticosteroide tópico^{1,2,3}. A eficácia desta classe de drogas está intimamente ligada às várias formas de atuação dos glicocorticoides na célula T helper 2, a única que reconhece diretamente e responde ao antígeno processado pelas células apresentadoras que estão na mucosa. Dentre os quase cem possíveis mediadores já relatados, a interleucina 5 se destaca e está diretamente relacionada aos estímulos que prolongam a vida do eosinófilo, ativando-o e diferenciando-o. A interleucina 4, por outro lado, também liberada pela célula Th2, regula a produção de IgE, peça chave no desencadeamento de um processo alérgico⁴. O controle do quadro, no entanto, frequentemente demandará a utilização da terapia de controle, sem a previsão de seu término.

A segurança, assunto importante em um tratamento prolongado, torna-se um item fundamental quando falamos da faixa etária pediátrica, principalmente quando o feto está nas fases iniciais de um período ainda frágil do desenvolvimento, à mercê de uma barreira placentária que nem sempre impede a passagem de substâncias potencialmente lesivas. É por isso que, no caso da gravidez, poucas são as drogas que têm um perfil de segurança digno das categorias A e B, as quais representam estudos bem controlados com ausência de risco ao feto ou, apesar de algum risco em animais, sem evidência de risco em humanos. Outros corticosteroides tópicos utilizados na via respiratória estão na categoria C, ou seja, em que o risco não pode ser afastado, pois não há suficientes ensaios clínicos em humanos. Na verdade, não basta que uma droga pareça segura. Também é imperativo que o passar do tempo e a experiência clínica sejam somados aos estudos adequados.

Por essa razão, foram necessários mais de 10 anos desde o lançamento da budesonida da AstraZeneca para que o FDA, após análise de quase três mil crianças nascidas de mães asmáticas tratadas na Suécia (Swedish Medical Birth Registry)⁵, alçasse a droga à categoria B, posição única entre os corticoides inalados. A partir daí, era fácil prever que a apresentação nasal, com uma dosagem ainda menor, também passasse a gozar do mesmo status em 2004.

Mas o início da história dos corticosteroides não aconteceu sem percalços. Logo após o fim da Segunda Guerra Mundial, em 1946, o cortisol foi sintetizado e causou êxtase no meio médico quando a sua primeira utilização, pelo reumatologista da Clínica Mayo, Philip Hench⁶, há exatos 50 anos, pareceu prenunciar a cura das doenças crônicas, como a artrite reumatoide. A primeira versão dos glicocorticoides se difundiu e encantou especialistas de diversas áreas. Não tardou para que os efeitos colaterais demonstrassem que o preço pago, em muitas circunstâncias, era alto demais.

Décadas após, a corticoterapia, desta vez tópica, revolucionou o tratamento das doenças alérgicas, notadamente o eczema atópico, a rinosinusite e a asma. No entanto, o incômodo causado pelos primeiros dados que apontavam para uma queda do ritmo de crescimento em crianças após o uso prolongado da beclometasona – evidenciado pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal⁷ – trouxe um gosto amargo, a sensação de *déjà vu* e o receio de que um retrocesso terapêutico poderia estar a caminho.

O surgimento da budesonida, no entanto, um corticosteroide com efeito local potente, fraca atividade mineralocorticoide e menor biodisponibilidade, renovou o caráter de segurança das formulações tópicas usadas em indivíduos alérgicos. As possíveis diferenças em relação aos efeitos colaterais dos corticosteroides de ação local seriam então resultado das diversas farmacocinéticas.

Enquanto triancinolona, flunisolida e beclometasona têm biodisponibilidade acima de 20%, a budesonida apresenta a parcela de droga livre na circulação ao redor de 10%, aliada ao rápido desaparecimento da corrente sanguínea após a primeira passagem hepática (resultando em baixa absorção sistêmica)⁸. De fato, níveis de cortisol não foram afetados em pacientes que utilizaram a budesonida por período prolongado^{9,10}. Como resultado clínico, mais de nove anos de seguimento contínuo de crianças asmáticas em uso da budesonida não evidenciaram nenhuma interferência na altura final encontrada¹¹ e o uso da budesonida nasal (54 mcg), em estudo controlado com placebo em mais de 200 crianças com rinite alérgica persistente, resultou em crescimento semelhante nos dois grupos de pacientes, assim como o registro da idade óssea e altura final¹².

Mas, segurança sem eficiência não leva aos resultados desejados. Além disso, são conceitos frequentemente confundidos com potência. Vale lembrar que a potência diz respeito à quantidade de medicamento necessária para obter a melhora esperada. Por exemplo: quando se obtém o alívio do prurido cutâneo após o uso de 120 mg de um anti-histamínico e igualmente após a ingestão de 5 mg de outro anti-histamínico, dizemos que ambos têm a mesma eficácia clínica, apesar da diferença de potência. A eficácia está relacionada à resposta máxima, que pode, ou não, ser acompanhada de efeitos colaterais indesejáveis. Se fosse utilizado um terceiro anti-histamínico, sedante, com potência intermediária (25 mg), poderia também ocorrer o alívio do prurido, mas ao custo de sonolência e mal-estar. O fato da fluticasona ter potência maior que a budesonida (esta, por sua vez, mais potente que da beclometasona) é interpretado erroneamente como uma possível eficácia superior de uma droga sobre a outra.

Estudos com a budesonida em lactentes, única opção de corticoide inalado de segunda geração para uso nessa faixa etária, resultou em marcante melhora dos índices de qualidade de vida, medida por menos internações no período, melhora da função pulmonar e menor uso de outras medicações¹³. A menor procura de serviços de urgência¹⁴ resulta em um benefício não citado em publicações médicas: a diminuição dos casos de confusão diagnóstica, flagrantes em relatos de pneumonias não confirmadas.

Sabe-se que o uso precoce de corticosteroides orais diminuem a probabilidade de internação e eventos graves. A base de dados Cochrane de revisões sistemáticas, por exemplo, apresentou, em 2001, uma análise de vários estudos, envolvendo quase 900 pacientes. Nesta avaliação, o uso precoce de corticoide oral foi um divisor de águas que resultou em menor hospitalização, com dados mais marcantes entre crianças¹⁵. Recentemente, o estudo START (The Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma) acompanhou, durante cinco anos, o total de 7241 pacientes que, nos três primeiros anos do estudo, utilizaram continuamente budesonida, ou placebo. A intervenção precoce com o corticoide inalado, mesmo com a dose baixa de 200 mcg, uma vez ao dia em crianças, diminuiu a procura a serviços de emergência e a necessidade de medicação adicional¹⁶.

Surpreendente foi a constatação de que os corticoides inalados, na crise de asma, principalmente na faixa etária pediátrica, podem apresentar eficácia semelhante à do corticosteroide oral¹⁷. Mesmo as exacerbações de DPOC, em adultos, foram reduzidas com esta classe de medicamentos, por via inalatória¹⁸, assim como as crises de asma induzidas por vírus¹⁹.

Portanto, a utilização desta classe de medicamentos permite a possibilidade de, com doses muito mais baixas que os corticoide orais, influenciar a evolução de uma crise de asma. Este é um fato novo que poderá mudar o paradigma da administração de broncodilatadores isolados por inalação.

Mas há um aspecto não suficientemente considerado, que pode facilitar a adesão: a homogeneidade de conduta, fato importante em se tratando de famílias alérgicas. Pacientes ficam favoravelmente surpresos quando tomam conhecimento de que a mesma droga segura, utilizada na forma inalatória no filho lactente, foi também foi receitada para o irmão maior, desta vez, por exemplo, em aparelho de pó seco. E mais: a mãe, que voltou a ficar grávida, não precisará sofrer de rinite; poderá continuar seu tratamento com um corticoide que tem o uso autorizado na gravidez. A conduta homogênea facilita sobremaneira o trabalho do médico, muitas vezes obrigado a repetir mensagens de tranquilidade em relação aos diversos medicamentos prescritos a crianças e mulheres grávidas. Somente uma droga amparada na literatura, praticamente sem efeitos colaterais, poderia oferecer tal segurança no tratamento da asma e rinite em populações que exigem nossa máxima atenção.

Considerações Finais

- O surgimento da budesonida, um corticoide com efeito local potente, fraca ação mineralocorticoide e menor biodisponibilidade renovou o caráter de segurança das formulações tópicas em indivíduos alérgicos
- A budesonida deve ser a primeira escolha em gestantes por ser a única substância classe B - aprovada pelo FDA
- Um estudo com duração de nove anos contínuos com crianças asmáticas em uso de budesonida não evidenciou nenhuma interferência na altura final encontrada
- Pacientes ficam favoravelmente surpresos quando tomam conhecimento de que a mesma droga segura, utilizada na forma inalatória no filho lactente, foi também foi prescrita para o irmão maior, desta vez, em aparelho de pó seco. A conduta homogênea facilita sobremaneira o trabalho do médico, muitas vezes obrigado a repetir mensagens de tranquilidade em relação aos diversos medicamentos prescritos a crianças e mulheres grávidas. Somente uma droga amparada na literatura, praticamente sem efeitos colaterais, poderia oferecer tal segurança no tratamento da asma e rinite em populações que exigem nossa máxima atenção.

Bibliografia

1. Il Consenso Brasileiro Sobre Rinites. Rev Bras Alerg Immunopatol 2006; 29:29-58.
2. Global Initiative for Asthma - Global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.org
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN e AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.
4. Crocker IC, Church MK, Newton S, Townley RG. Glucocorticoids inhibit proliferation and interleukin-4 and interleukin-5 secretion by aeroallergen-specific T-helper type 2 cell lines. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;80(6):509-16.
5. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(4):736-42.
6. Hench PS. Cortisone, hydrocortisone and corticotropin; some facts and speculations with special reference to rheumatoid arthritis. Trans Assoc Life Insur Med Dir Am. 1951;35:5-33.
7. Grebe SK, Feek CM, Durham JA, Kijakovic M, Cooke RR. Inhaled beclomethasone dipropionate suppresses the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in a dose dependent manner. Clin Endocrinol 1997(3):297-304.
8. Szeftler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(1 Suppl):S26-31.
9. Möller C, Ahlström H, Henricson K, Malmqvist LA, Akerlund A, Hildebrand H. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. Clin Exp Allergy 2003;33(6):816-22.
10. Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L, Casty F. Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93(1):61-7.
11. Ageroff L, Pedersen S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med. 2000;343(15):1064-9.
12. Murphy K, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(5):723-30.
13. Mellon M. Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. Budesonide Inhalation Suspension Study Group. J Allergy Clin Immunol 1999;104(4 Pt 2):191-9.
14. McLaughlin T, Leibman C, Patel P, Camargo CA Jr. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications. Curr Med Res Opin. 2007;23(6):1319-28.
15. Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD002178.
16. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2008;121(5):1167-74.
17. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD002308.
18. Maltais F, Ostlinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jaquemet N, Haddon J, Roueau M, Boukhana M, Martinot JB, Duroux. Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with Placebo in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med 2002(165), 698-703.
19. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001107.