

Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy

Corticosteróides inalados no tratamento da alergia respiratória: segurança versus eficácia

Maria Cândida V. Rizzo¹, Dirceu Solé²

Resumo

Objetivo: Revisar os mecanismos moleculares de ação, eficácia e potenciais efeitos adversos relacionados aos corticosteróides inalados (CEI) em crianças com asma persistente.

Fontes dos dados: Artigos de língua inglesa da base de dados MEDLINE. Foram empregados os termos: *corticosteroids, inhaled corticosteroids, asthma, children, beclomethasone, fluticasone, budesonide, ciclesonide, growth, adrenal insufficiency, bone mineral density, oral candidiasis*. Foram selecionados guias de tratamento, artigos de revisão, estudos controlados, meta-análises e revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e os eventos adversos do tratamento com CEI.

Síntese dos dados: Estudos *in vivo* e *in vitro* mostram que os CEI disponíveis apresentam diferentes características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que lhes conferem diferentes potenciais de ação. Os CEI também diferem quanto aos efeitos adversos sistêmicos e locais. Salienta-se a biodisponibilidade desses produtos como essencial para determinar a incidência de efeitos colaterais. Em linhas gerais, os CEI são capazes de controlar a asma, reduzindo o número de exacerbações, atendimentos médicos, hospitalizações e a necessidade de pulsos de corticosteróides orais. Também se observa melhora da função pulmonar, sobretudo nos pacientes com asma de início recente. O efeito adversos mais documentado é a desaceleração transitória do ritmo de crescimento.

Conclusões: Os CEI são o principal agente antiinflamatório utilizado no tratamento da asma persistente. Quando administrados em doses baixas, mostram-se seguros e efetivos. O monitoramento dos pacientes permite a detecção precoce de eventuais efeitos adversos associados aos CEI.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S198-205: Criança, asma, corticosteróides inalados, budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida.

Introdução

Os corticosteróides (CE) são utilizados como terapia antiinflamatória em muitas doenças, inclusive a asma. A inflamação crônica caracteriza-se pelo aumento na expressão de múltiplos genes inflamatórios. Estes são regulados

Abstract

Objective: Review the molecular mechanisms of action, efficacy, and potential side effects associated with inhaled corticosteroids (ICS) in children with persistent asthma.

Sources: Articles in English from MEDLINE. The following terms were used: *corticosteroids, inhaled corticosteroids, asthma, children, beclomethasone, fluticasone, budesonide, ciclesonide, growth, adrenal insufficiency, bone mineral density, and oral candidiasis*. Treatment guidelines, review articles, controlled trials, meta-analyses, and systematic reviews evaluating the efficacy and the adverse events of treatment with ICS were selected.

Summary of the findings: *In vivo* and *in vitro* studies show that the available ICS have different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties that result in different action potentials. ICS also differ as to the systemic and local side effects. The bioavailability of these products is essential in order to determine the incidence of side effects. In general, ICS are capable of controlling asthma, reducing the number of exacerbations, medical consultations, hospitalizations, and the need of oral corticosteroid (applications) bursts. Improvement can also be seen in pulmonary function, especially in patients with recent onset asthma. The most documented adverse effect is transitory decrease of growth rate.

Conclusions: ICS are the main anti-inflammatory agent used to treat persistent asthma. When administered in low doses, they seem to be safe and effective. Patient monitoring allows for early detection of possible side effects associated with ICS.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Suppl):S198-205: Children, asthma, inhaled corticosteroids, budesonide, beclomethasone, fluticasone, ciclesonide.

por fatores de transcrição proinflamatórios, como o fator nuclear-kappa beta (NF- κ B) e o ativador de proteína-1 (AP-1), que se ligam e ativam moléculas co-ativadoras (CBP, SRC-1, TIF-2, p300/CBP). Os fatores de transcrição são ativados em todas as doenças inflamatórias. As moléculas co-ativadoras acetilam histonas (componentes pró-teicos da cromatina) e levam à transcrição gênica.

Mecanismos moleculares de ação dos CE

As ações antiinflamatórias dos CE são mediadas por sua ligação aos receptores (GR) no citoplasma. Os GR citoplas-

1. Doutora. Pesquisadora associada, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

2. Professor titular e livre-docente, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.

Como citar este artigo: Rizzo MC, Solé D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S198-205.

máticos são geralmente ligados a proteínas carreadoras, como as proteínas de choque térmico-90 (hsp90) e a proteína ligadora-FK, que protegem o receptor e evitam a sua localização nuclear¹.

Uma vez ligados ao GR, os CE sofrem mudanças em sua estrutura. Tais mudanças levam à dissociação das proteínas carreadoras, expondo os sinais de localização nuclear ao GR. Isso resulta em transporte rápido do complexo CE/GR ao núcleo, onde o complexo se liga a seqüências específicas de DNA na região promotora gênica (GRE). Após sua ligação aos receptores no DNA, os CE podem aumentar ou inibir a expressão gênica por processos denominados trans-ativação e trans-repressão, respectivamente. Os CE trans-ativam, por exemplo, o gene do receptor beta-2 adrenérgico, da lipocortina-1, da interleucina (IL)-10 e do inibidor de NF- κ B ($\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$), com ações antiinflamatórias. Os CE também aumentam a síntese de duas proteínas que afetam as vias de transdução do sinal inflamatório: a GILZ, ou *glucocorticoid-induced leucine zipper protein*, que inibe o NF- κ B e o AP-1², e a MAP quinase fosfatase-1 (MKP-1), que inibe a MAP quinase p38. Entretanto, a maioria dos genes trans-ativados pelos CE estão possivelmente envolvidos em efeitos colaterais, incluindo a hipertensão, o edema, a hipocalcemia, o glaucoma e o diabetes³.

Pelo mecanismo de trans-repressão, os CE "inibem" a ação dos fatores de transcrição AP-1 e NF- κ B, diminuindo a produção de mediadores inflamatórios, possivelmente pela inibição da acetilação das histonas (HAT). Na asma, há aumento na atividade HAT e certa diminuição na atividade de desacetilação das histonas (HDAC), que é restituída pelo tratamento com CE. Aceita-se que este seja o mecanismo de atuação mais importante dos CE nas doenças inflamatórias^{1,4}.

Os CE inibem a transcrição de várias citocinas e quimoquinas que são relevantes em doenças pulmonares inflamatórias, incluindo IL-1B, TNF- α , GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-8 e eotaxina⁵. Os CE podem não apenas bloquear a síntese de citocinas, como também bloquear seus efeitos pela inibição da síntese de receptores de citocinas, como o receptor de IL-2. Os CE reduzem a sobrevivência de eosinófilos e de linfócitos T⁵.

O tratamento com CE não é apenas imunossupressor e antiinflamatório, mas também promove a diferenciação de células T reguladoras (CD25+CD4+) por um mecanismo dependente de FOXP3. As células T reguladoras CD25+CD4+ representam uma população de linfócitos capaz de suprimir a resposta imunológica. O marcador FOXP3 correlaciona-se com a expressão da citocina antiinflamatória IL-10, e é um marcador da ativação de células T reguladoras⁶.

Dose versus segurança

Todos os CE inalados são absorvidos sistemicamente e exibem efeitos adversos sistêmicos relacionados à dose. A absorção sistêmica pode ocorrer diretamente pela superfície pulmonar ou por deglutição da droga.

Imediatamente após a inalação do CE com o aerossol dosificador (pMDI), aproximadamente 10% a 20% da dose

nominal liberada é depositada nos pulmões, enquanto que a maior parte impacta-se na orofaringe e é deglutida. Seguindo a absorção a partir do trato gastrointestinal, a droga passa pelo fígado antes de entrar na circulação sistêmica. Alguns CE, particularmente budesonida (BUD) e fluticasona (FP) são metabolizados (89% e 99% respectivamente) durante sua primeira passagem pelo fígado. Portanto, após a absorção oral, entram na circulação sistêmica como metabólitos inativos^{7,8}. A maioria das drogas, entretanto, não são eficientemente inativadas durante o primeiro passo do metabolismo e entram na circulação sistêmica sem modificações, resultando em efeitos colaterais extra-pulmonares.

A deposição na orofaringe e seus efeitos locais e sistêmicos indesejados são marcadamente reduzidos se o CE for administrado com espaçadores de grande volume. A limpeza da boca após o uso do inalador dosimetrado ou de pó seco também é recomendada com o objetivo de reduzir a biodisponibilidade sistêmica (porção deglutida)⁹. É importante enfatizar as diferenças entre os metabolismos dos diferentes CE. O dipropionato de beclometasona (BDP) é metabolizado na forma de monopropionato de beclometasona em muitos tecidos, incluindo o pulmonar, mas existe pouca informação sobre a formação e a absorção deste metabólito em humanos.

A dose de CE liberada nos pulmões também será absorvida pela circulação sistêmica. A absorção pela superfície pulmonar é rápida, e se a droga não for metabolizada localmente, pode haver efeitos extra-pulmonares, especialmente em doses muito elevadas. No momento, existem quatro CE disponíveis para tratamento da asma em nosso meio: BDP, BUD, FP e, mais recentemente, ciclesonida (CIC). Esses CE inalados diferem não somente em suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, mas também em suas potências.

A CIC, considerada um esteróide *soft*, é ativada somente no pulmão após a sua inalação, o que lhe garante redução de efeitos adversos. A CIC por si é inativa, e necessita ser clivada por esterases pulmonares específicas para ligar-se aos GR¹⁰. Trata-se de um CE com elevadas propriedades antiinflamatórias e praticamente ausência de biodisponibilidade. É uma pró-droga sem atividade direta e sem afinidade na ligação aos GR. A CIC ativada é muito rapidamente metabolizada e transforma-se em produtos inativos¹¹.

Dispositivos de inalação

Para os CE, a eficácia depende da atividade tópica da droga que alcança os pulmões, enquanto que os eventos adversos dependem da deposição oral e da atividade sistêmica. A atividade sistêmica da droga depende da quantidade absorvida tanto pelo trato gastrointestinal como pelos pulmões. A quantidade de droga liberada aos pulmões depende da técnica de inalação¹², assim como do tipo de inalador usado, com diferentes tamanhos de partículas liberadas¹³, e do uso ou não de espaçadores.

Cada dispositivo de inalação, se pMDI ou dispositivo de pó (DPI), requer técnicas específicas para a liberação

intrapulmonar adequada¹⁴. Os dispositivos de inalação são tão diferentes que as características de liberação de um não podem ser extrapoladas aos outros¹⁴. O uso de espaçadores pode alterar a quantidade de partículas respiráveis (entre 1 a 4 µm) que chegam aos pulmões e diminuir a deposição em orofaringe, alterando tanto a eficácia terapêutica quanto o potencial para efeitos sistêmicos¹⁵.

Nos pMDI há tendência atual na troca de propelentes de clorofluorocarbono para hidrofluoroalcano, pela maior deposição pulmonar, maior eficácia¹⁶ e ausência de impacto na camada atmosférica de ozônio. Outros fatores que determinam o aproveitamento dos pMDI incluem a habilidade do paciente de coordenar a liberação da droga e a sua inalação. Entretanto, o uso de espaçadores valvulados permite sua utilização até mesmo em crianças menores de 2 anos.

Os dispositivos de pó (DPIs = diskhaler, diskus, rotahaler e turbuhaler) requerem inalação profunda com um fluxo inspiratório > 60 L/min¹⁴, possível em crianças maiores de 6 anos.

Potência dos corticosteróides inalados

É difícil comparar as potências absolutas dos vários CE inalados, uma vez que os CE disponíveis não foram comparados em um estudo único. A potência do CE ou sua capacidade de produzir uma resposta farmacológica se baseia em sua potência relativa determinada por várias medidas, como testes cutâneos de vasoconstrição (*human skin blanching*), afinidade de ligação ao receptor, lipofilia e inibição de células inflamatórias, de mediadores e de citocinas. Medidas da atividade funcional dos CE disponíveis, *in vivo* e *in vitro*, sugerem as seguintes potências relativas: FP > BUD = BDP > triancinolona acetona (TAA) = flunisolida (FLU)¹⁷. Do ponto de vista farmacológico, as diferenças nas potências são relativamente insignificantes, a não ser que traduzam efetividade clínica.

A atividade de uma droga depende de suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A farmacocinética determina a relação concentração-tempo no local de atuação; a farmacodinâmica determina a relação entre a concentração da droga e seus efeitos clínicos. É necessária a combinação desses dois parâmetros para a determinação do efeito global da droga no tempo¹⁸.

O índice terapêutico, ou efetividade clínica, é o único parâmetro mensurável para comparação de novos CE inalados ou da combinação de novo CE/inalador com os existentes. Para tanto, considera-se a farmacocinética da droga (por exemplo, afinidade ao receptor, meia-vida plasmática, volume de distribuição, *clearance* plasmático e taxa de metabolização na primeira passagem pelo fígado), a farmacodinâmica (por exemplo, características de dose-resposta e duração de ação) e as características de cada dispositivo de inalação (por exemplo, distribuição de tamanho de partículas, eficácia da liberação pulmonar e facilidade de uso) (Tabela 1). O CE ideal deve não apenas ser efetivo, mas seguro, isto é, apresentar um alto índice terapêutico.

Como o mesmo receptor medeia todos os efeitos dos CE inalados, a resposta qualitativa decorrente da ocupação do GR é semelhante para todos os CE inalados. Portanto, a farmacodinâmica dos CE inalados depende somente da afinidade do receptor. Para garantir efeitos equivalentes, as diferenças nessa afinidade podem ser compensadas pelo controle das doses, ou seja, pela concentração da droga no local de ligação ao GR. Como a farmacodinâmica dos CE inalados depende apenas de suas afinidades relativas de ligação ao GR, e porque essas diferenças podem ser controladas por ajustes nas doses, as maiores diferenças entre os CE inalados devem ser devidas às suas propriedades farmacocinéticas (Tabela 1). São considerados importantes os aspectos referentes à farmacocinética dos CE inalados, incluindo biodisponibilidade, *clearance*, volume de distribuição, meia-vida,

Tabela 1 - Comparação de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos corticosteróides inalados (adaptado de Cerasoli¹¹)

Parâmetros	DPB/MPB	BUD	FP	CIC/desCIC	FM
Biodisponibilidade oral	< 1% / 26%	11%	< 1%	< 1% / < 1%	< 1%
Deposição pulmonar	51% DPB	28%	16%	52% CIC	14%
Ativação local	pouco	não	não	sim	não
Afinidade de ligação pelo receptor	53/1.345	935	1.800	12 / 1.200	1.235
Esterificação	não	sim	não	sim	não
Lipofilia	mod/alta	baixa	alta	mto alta/ mto alta	
Ligação proteína: fração livre	87%:13%	88%:12%	90%:10%	99%:1%	98%:1%
t _{1/2} , h	0,5/2,7	2,8	7,8	0,36/3,4	4,5
Vd, L	20/424	183	318	207/897	
Clearance, L/h	15/120	84	69	152/228	53,5

DPB = dipropionato de beclometasona; MPB = monopropionato de beclometasona; BUD = Budesonida; FP = propionato de fluticasona; CIC = Ciclesonida; FM = furoato de mometasona; t_{1/2} = meia-vida; Vd = volume de distribuição; Mod/alta = moderada a alta; Mto alta = muito alta.

tempo de permanência no tecido pulmonar, conjugação lipídica, ligação protéica e natureza do CE em questão (droga biologicamente ativa ou pró-droga) (Tabela 1).

Uma discussão sobre biodisponibilidade dos CE inalados deve diferenciar duas biodisponibilidades, pulmonar e oral, que juntas perfazem a biodisponibilidade sistêmica total. O monopropionato de beclometasona apresenta a mais elevada biodisponibilidade oral (~25%), enquanto a FP e o produto ativo da CIC apresentam biodisponibilidade oral insignificante.

Para reduzir eventos adversos sistêmicos, um CE inalado deve ser eliminado da circulação sistêmica o mais rapidamente possível. Todos os CE inalados são rapidamente metabolizados pelo fígado (~90 L/h)¹⁹. As drogas que estão primariamente presentes nos tecidos apresentam baixas concentrações séricas e, portanto, grandes volumes de distribuição, enquanto que as drogas que estão primariamente presentes no sangue apresentam baixos volumes de distribuição. O FP e os dois metabólitos ativos das pró-drogas apresentam grandes volumes de distribuição, o que significa boa penetração tecidual, no caso, em tecidos pulmonares¹⁹ (Tabela 1).

A meia-vida é o tempo necessário para que a concentração da droga caia em 50%. Drogas com alto *clearance* têm meias-vidas curtas, e drogas com grandes volumes de distribuição apresentam maiores longas-vidas¹⁹. Outra forma de se mensurar o tempo pelo qual um CE inalado permanece no pulmão (tempo de residência pulmonar) é pelo cálculo da porcentagem de absorção da droga no tempo. Consistente com sua meia-vida longa, o PF é absorvido lentamente e se mantém em quantidade significativa nos pulmões 4 a 8 horas após a inalação. Em contraste, a BUD desaparece rapidamente dos pulmões (Tabela 1).

A conjugação lipídica é outro parâmetro importante para avaliar a farmacocinética dos CEI. O CE conjugado ao lipídeo é retido nos pulmões e não é absorvido pela circulação sistêmica. É importante a distinção entre conjugação lipídica e lipofilia. Drogas com alta lipofilia freqüentemente apresentam elevado grau de ligação inespecífica a lipídeos e proteínas, o que resulta em sua grande distribuição nos tecidos. Como resultado de um grande volume de distribuição, drogas como o PF, que têm alta lipofilia, também têm grande meia-vida (Tabela 1).

A ligação a proteínas é importante porque somente as moléculas livres de CE podem interagir com GR; as moléculas ligadas a proteínas são inativas. BDP, BUD e FP apresentam porcentagens similares de droga livre (~10%). O produto ativo da CIC apresenta mais de 99% de ligação às proteínas, resultando em uma porção muito baixa de droga livre na circulação comparativamente aos outros CEI. Como resultado dessa elevada ligação protéica, menos de 1% do produto ativo da CIC (des-CIC) que entra na circulação sistêmica está disponível para potenciais efeitos sistêmicos adversos, em comparação a 10% ou mais para outros CEI inalados. Portanto, a CIC produz muito menos supressão do que outros CEI²⁰ (Tabela 1).

Eficácia clínica

Três revisões sistemáticas mostraram que BDP, BUD e FP promovem melhora significativa da função pulmonar, avaliada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁) e pelo pico de fluxo expiratório (PEF); menor freqüência de exacerbações da asma; melhora dos sintomas e menor necessidade do uso de beta-2 agonistas em qualquer dose diária, comparativamente a placebo²¹⁻²³.

A determinação da eficácia clínica é dependente do tempo de tratamento estipulado. Os sintomas de asma podem mostrar uma clara resposta em alguns dias, enquanto que a melhora máxima da função pulmonar pode demorar algumas semanas. Por outro lado, a melhora máxima da hiper-reatividade brônquica pode levar meses após o início do tratamento com CE. Os resultados podem também variar dependendo da dose de CE usada, da gravidade da asma no início da terapia e das exposições a alérgenos e a agentes infecciosos durante o estudo.

O padrão das doses de CE inalados em adultos e crianças é descrito na Tabela 2.

Podem-se apontar alguns pontos práticos no manejo dos CEI²⁴:

- Em casos de asma leve/moderada, o perfil de dose-resposta não é claro, e o maior benefício é, em geral, obtido com doses baixas/moderadas.
- Em asma leve/moderada, doses elevadas de PF são seguidas por aumento acentuado dos efeitos colaterais na cavidade oral, com pouca melhora no controle da doença.

Tabela 2 - Doses (µg/dia) de corticosteróides inalados

Dose	Becló/Budesonida		Fluticasona		Ciclesonida	
	Crianças	Adultos	Crianças	Adultos	Crianças	Adultos
Baixa	< 200	< 400	< 100	< 200	80	< 160
Moderada	200 a 400	400 a 800	100 a 200	200 a 400	160	320
Alta	> 400	> 800	> 200	> 400		> 320

- Para pacientes que necessitam de CEI, iniciar com dose moderada é tão efetivo quanto iniciar com dose elevada e ir reduzindo de acordo com a estabilização clínica.
- Os pacientes com asma grave, especialmente aqueles que recebem pulsos freqüentes de CE por via oral/sistêmica, se beneficiam de doses elevadas de CE inalados.

Uma meta-análise de 14 estudos clínicos comparativos demonstrou que FP na metade da dose foi numericamente superior em todos os estudos e estatisticamente superior em quatro deles quando comparado a BUD e a BDP. Portanto, apesar das dificuldades de padronização, os estudos sugerem que quando se utiliza o pMDI, FP é mais efetivo que BDP, TAA e BUD; entretanto, a eficácia da BUD por turbuhaler é semelhante à do FP liberado por pMDI ou por diskhaler, e melhor que BDP²⁵.

Pacientes com asma moderada alcançam níveis semelhantes de controle da asma com doses moderadas ou altas de FP. Doses altas de FP, acima de 500 µg/dia conferem benefício a pacientes graves. Em asmáticos dependentes de CE, pode-se conseguir reduções significativas nas doses de CE orais com 2.000 µg FP/dia, o que se torna uma vantagem em termos de efeitos colaterais²⁶.

Corticosteróides e qualidade de vida

Os CE melhoram o desempenho na escola e no trabalho e reduzem distúrbios de sono associados aos sintomas respiratórios. São mais efetivos quando seu uso se inicia dias antes da exposição a alérgenos ou a irritantes e devem ser usados regularmente, por períodos de tempo suficientes para manter o paciente clinicamente estável. A vantagem da aplicação tópica é a menor ocorrência de efeitos adversos sistêmicos. Apesar disso, todos os CE de uso tópico são absorvidos sistemicamente e exibem efeitos adversos, que são dose-dependentes, como um efeito de classe. Deve haver um ajuste terapêutico de modo a se utilizar a dose mínima capaz de promover a estabilidade clínica.

Efeitos adversos

A biodisponibilidade dos novos CEI é baixa e, na maioria deles, dependente da fração inalada que atinge a circulação sistêmica após absorção através dos pulmões. Entretanto, vários fatores são importantes para determinar os efeitos clínicos e sistêmicos e o índice terapêutico do CEI: dose liberada, potência, deposição, afinidade pelo receptor e retenção local, distribuição, eliminação além de diferenças individuais na resposta aos GC. Entre os principais efeitos adversos sistêmicos dos CEI destacam-se: supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, densidade mineral óssea, crescimento vertical e toxicidade ocular (incluindo catarata subcapsular e glaucoma)^{11,27}.

Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

A freqüência de insuficiência adrenal secundária à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) por

tratamento com CEI é muito baixa. Poucos casos em crianças foram associados ao tratamento de longo prazo com PF²⁸. Não há unanimidade quanto à ação supressora dos CEI sobre o eixo HHA. O modo de avaliação dessa supressão é um dos fatores capazes de afetar a interpretação dos resultados. A supressão pode ser avaliada pelo monitoramento seriado dos níveis de cortisol sérico em 24 horas, pela determinação dos níveis urinários de cortisol durante o período noturno ou durante 24 horas e pelo teste de estímulo usando o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Também são fatores de confusão a equivalência das doses dos CEI empregados e os dispositivos empregados.

Uma meta-análise de estudos realizados com adultos e crianças concluiu que o PF tem potencial supressor da adrenal significativamente maior quando comparado equivalentemente à DPB, BUD ou TAA²⁹.

Pacientes em tratamento com dose baixa a moderada de CEI (< 400 µg/dia de DPB, BUD ou TAA ou < 200 µg PF ou 160 µg de CIC) usualmente não apresentam alterações significativas nos níveis de cortisol plasmático em 24 horas³⁰, no cortisol urinário e na resposta aos testes de estímulo com ACTH³¹. Todavia, tem sido detectada supressão do eixo HHA (sem qualquer expressão clínica) ao se empregar dispositivos de inalação de pó, que aumentam a quantidade de droga que atinge o pulmão, mesmo nessas doses mais baixas³².

A CIC, o mais recente dos CEI disponíveis para o uso clínico em crianças, tem demonstrado eficácia no tratamento da asma e melhor perfil de efeitos colaterais quando comparada a outros CE³³. Considerada uma pró-droga, a CIC é ativada localmente no pulmão por ação de esterases pulmonares, o que garante alta concentração local e pouca absorção gastrointestinal. A CIC tem meia-vida plasmática muito curta por sua alta sensibilidade às oxidasas hepáticas, o que reduz ao mínimo a exposição sistêmica à droga ativa¹¹. Essa baixa exposição sistêmica é evidenciada por estudos recentes demonstrando a ausência de efeito clínico relevante sobre o eixo HHA mesmo com doses diárias elevadas, entre 320 e 1.280 µg³⁴.

Em conclusão, o tratamento com doses baixas ou moderadas (< 400 µg/d) de CEI normalmente não se associa à supressão do eixo HHA na criança. Desse modo não é necessária a monitorização de rotina do eixo HHA, a menos que haja evidência de supressão de crescimento. Por outro lado, crianças com asma grave, que recebem doses elevadas de CEI, ou que venham recebendo GC por outras vias (tópica, intranasal), devem ter os níveis matinais de cortisol plasmático monitorados periodicamente, embora não tenham risco significativamente maior de supressão do eixo HHA. Na presença de valores baixos, deverão ser submetidos a teste de estímulo com ACTH¹⁹.

Metabolismo ósseo

Os CE, por aumentarem a reabsorção e diminuírem a formação óssea, determinam osteoporose, de modo dependente da dose e idade. O *turnover* ósseo na criança é maior do que no adulto. O pico de aquisição de massa óssea/densidade óssea, iniciada na infância, é atingido na fase de

adulto jovem. Vários fatores são identificados como capazes de interferir com o conteúdo de massa óssea: sexo, nutrição, hereditariedade, fatores endócrinos e atividades físicas.

Os efeitos dos CE exógenos sobre o osso podem ser avaliados por marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, densidade mineral óssea (DMO) ou frequência de fraturas. Revisão recente sobre os efeitos dos CEI no osso apontou a ausência de evidências de modificações de marcadores ósseos de formação e degradação em crianças tratadas com doses padrão de CEI³⁵. Entretanto, doses elevadas podem causar mudanças significativas na velocidade de *turnover* ósseo, mas a ocorrência dessas mudanças durante o tratamento, geralmente de curto prazo, merecem ser mais bem estudadas²⁷.

Crianças asmáticas tratadas com BUD (> 800 µg/dia) por mais de 18 meses³⁶, ou BUD (500 µg/dia) por 4,5 anos^{32,37}, ou DPB (300-800 µg/dia) por 2 anos³⁸ não apresentaram redução da DMO quando comparadas às tratadas com placebo ou dose menores dos respectivos CEI. Em lactentes sibilantes, o emprego de esquema intermitente de tratamento com BUD inalada (400 µg/dia) não determinou alterações significativas na DMO³⁹. Em revisão recente sobre o uso de CEI em asma pediátrica, nenhum dos quatro estudos em que se avaliou a DMO mostrou alteração significativa⁴⁰.

À luz dos estudos atuais, não há evidências de que o tratamento de longo prazo com CEI em doses baixas esteja associado à redução da DMO ou a risco aumentado de osteoporose ou fratura em crianças⁴¹. Entretanto, mudanças no conteúdo mineral ósseo total em crianças tratadas com doses elevadas de DPB ou BUD ou PF foram recentemente documentadas durante tratamento por período de 12 meses^{42,43}. Estudo experimental documentou a ausência de efeito sobre o metabolismo ósseo com ciclesonida, mesmo em doses elevadas²⁰.

Crescimento linear

O crescimento é um fenômeno fisiológico complexo, não-homogêneo, que sofre interferência de vários fatores: genéticos, nutricionais e hormonais, entre outros. Os CE, por interferirem com o *turnover* de colágeno e com os níveis de somatomedina, promotora final do crescimento e produzida por ação do hormônio de crescimento, podem se associar a déficit de crescimento somático em crianças com asma em tratamento de longo prazo com CEI, sobretudo com doses elevadas¹⁹. Essa interferência é mais evidente nas fases de crescimento rápido (estirão), no período pré-escolar e na puberdade. Por si só a asma pode interferir com o ritmo de crescimento.

Para monitorar o ritmo de crescimento, podem ser empregadas a *knemometria* (medida de crescimento do membro inferior), útil para detectar mudanças durante curto período de tempo, e a estadiometria, útil para medir a velocidade em estudos de duração média ou longa, embora a estatura na idade adulta seja o parâmetro mais adequado⁴². Evidências atuais mostram que o tratamento

com CEI (doses média/elevada) pode induzir desaceleração do ritmo de crescimento ao início do tratamento com DPB^{19,21,44} ou BUD^{19,22}. Entretanto, essa interferência é transitória, uma vez que não se documenta o comprometimento da estatura desses pacientes na idade adulta¹⁹. Em pacientes recebendo doses mais elevadas de DPB ou de BUD (> 750 µg/dia) por 14 semanas, houve retardo do crescimento em poucos deles⁴⁵. Nos Estados Unidos, um programa nacional de prevenção de asma (*National Asthma Education and Prevention Program*) afirma que doses baixas ou médias de CEI têm potencial para diminuir a velocidade do crescimento, embora os efeitos sejam pequenos, não progressivos e possivelmente reversíveis. Além disso, a estatura adulta atingida por crianças asmáticas em tratamento de CEI não é diferente da atingida por não asmáticos⁴⁶.

Uma meta-análise de 21 estudos e 810 pacientes comparou a estatura atingida em relação ao tratamento com CE inalado ou oral. Houve prejuízo discreto do crescimento entre as tratadas com CE oral⁴⁷. O estudo CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) comparou a eficácia e a segurança do tratamento de longo prazo (4 a 6 anos) com BUD e nedocromil sódico inalados em crianças com asma de leve a moderada. O tratamento com BUD foi acompanhado de melhora na reatividade da via aérea, melhor controle da asma e redução transitória na velocidade de crescimento⁴⁸. Fato similar foi documentado por outros investigadores⁴⁹.

O tratamento com PF foi avaliado em crianças com asma leve, sem ter sido documentada qualquer interferência⁵⁰. Por outro lado, Guilbert et al. avaliaram o tratamento com PF (176 µg/dia) durante 2 anos em crianças com 2 a 3 anos de idade. Além do controle clínico durante o período de tratamento ativo, houve redução da velocidade de crescimento com recuperação parcial durante o período de seguimento⁵¹. Recentemente, um estudo duplo-cego controlado por placebo com crianças tratadas com diferentes doses de ciclesonida inalada não documentou alterações no ritmo de crescimento do membro inferior, nem efeitos sobre o eixo HHA^{52,53}.

Toxicidade ocular

O risco de catarata subcapsular e nuclear associado ao uso de CEI é insignificante nos pacientes pediátricos com asma; entretanto, pode ser maior em idosos. Não há informação suficiente com relação às diferenças no risco de formação de catarata entre as várias formulações de CEI^{19,35}.

Efeitos adversos locais

Os efeitos locais incluem tosse durante a inalação, secura na garganta, rouquidão, disfonia e candidíase oral^{54,55}. A higienização oral após o uso do CEI auxilia na redução desses efeitos dose-dependentes. Por não ser ativada na mucosa oral, a CIC proporciona uma chance significativamente menor de efeitos adversos locais. O uso de dispositivos pode promover menor deposição na orofaringe^{54,55}.

Conclusão

Os CEI ainda são o padrão ouro no tratamento antiinflamatório de longo prazo da asma persistente em crianças. Os benefícios clínicos desses agentes sobrepujam em muito os efeitos adversos em pacientes tratados com dose de baixa a moderada. Apesar disso, o acompanhamento clínico é indispensável para que eventuais efeitos adversos possam ser precocemente detectados.

Referências

- Wu B, Li P, Liu Y, Lou Z, Ding Y, Shu C, et al. 3D structure of human FK506-binding protein 52: implications for the assembly of the glucocorticoid receptor /Hsp90/immunophilin heterocomplex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:8348-53.
- Mittelstadt PR, Ashwell JD. Inhibition of AP-1 by the glucocorticoid-inducible protein GILZ. *J Biol Chem*. 2001;276:29603-10.
- Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet*. 2005;365:801-3.
- Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*. 2005;25:552-63.
- Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94:557-72.
- Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, Wooley NJ, Hense G, Ruckert B, et al. Glucocorticoids upregulate *FOXP3* expression and regulatory T cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1425-33.
- Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med*. 1990;84 Suppl A:25-9.
- Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbaecker S, Tonesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1982;122:86-95.
- Piérart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souef PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J*. 1999;13:673-8.
- Kanniess F, Richter K, Bohme S, Jorres RA, Magnussen H. Effect of inhaled ciclesonide on airway responsiveness to inhaled AMP, the composition of induced sputum and exhaled nitric oxide in patients with mild asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14:141-7.
- Cerasoli F Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid. *Chest*. 2006;13(1 Suppl):54S-64S.
- Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest*. 1981;80(6 Suppl):911-5.
- Jackson C, Lipworth B. Optimizing inhaled drug delivery in patients with asthma. *Br J Gen Pract*. 1995;45:683-7.
- Dolovich M, Ahrens R, Hess D. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians /American College of Asthma, Allergy and Immunology. *Chest*. 2005;127:335-71.
- Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma*. 1997;34:443-67.
- Janssens HM, De Jongste JC, Hop WC, Tiddens HA. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. *Chest*. 2003;123:2083-8.
- Kelly HW. Comparative potency and clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Respir Care Clin N Am*. 1999;5:537-53.
- Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med*. 1997;91 Suppl A:22-8.
- Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids - past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3 Suppl):S1-40.
- Belvisi MG, Bundschuh DS, Stoek M, Wicks S, Underwood S, Battram CH, et al. Preclinical profile of ciclesonide, a novel corticosteroid for the treatment of asthma. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314:568-74.
- Adams NP, Bestall JC, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma. In: *The Cochrane library*. Issue 1. Chichester, UK: Wiley; 2005.
- Adams NP, Bestall JC, Jones PW. Budesonide versus placebo for chronic asthma in children and adults, *The Cochrane library*. Issue 4. Wiley, Chichester, UK; 1999.
- Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. In: *The Cochrane library*. Issue 3. Chichester, UK: Wiley; 2005.
- Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med*. 2006;100:1297-306.
- Barnes NC, Hallett C, Harris TA. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less. *Respir Med*. 1998;92:95-104.
- Adams NP, Bestall JC, Jones PW. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD003534.
- Irwin RS, Richardson ND. Side effects with inhaled corticosteroids – the physician's perception. *Chest* 2006;130(1 Suppl):41S-53S.
- Todd GR, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russel R, Warner JT, et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J*. 2002;19:1207-9.
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:941-55.
- Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med*. 1993;329:1703-8.
- Simons FE. Benefits and risks of inhaled glucocorticoids in children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:S77-84.
- Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J*. 1997;10:1507-12.
- Hele DJ, Belvisi MG. Novel therapies for treatment of inflammatory airway disease. *Expert Opin Invest Drugs*. 2003;12:5-18.
- Derom E, Van de Velde V, Marissens S, Engelstatter R, Vincken W, Pauwels R. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and PC20 for adenosine in asthma patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:328-36.
- Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest*. 2003;124:2329-40.
- Boulet LP, Giguere MC, Milot J, Brown J. Effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:796-803.
- Agertoft L, Pedersen S. Bone densitometry in children treated for 3-6 years with high inhaled budesonide. *Eur Respir J*. 1993;6:261S.
- Konig P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglas B, et al. Bone metabolism in children with asthma treated with beclomethasone dipropionate. *J Pediatr*. 1993;122:219-26.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354:1998-2005.
- Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf*. 2006;29:599-612.
- Hopp RJ, Degan JA, Phelan J, Lappe J, Gallagher GC. Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20:189-92.
- Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:208-20.
- Visser MJ, van der Veer E, Postma DS, Arends LR, de Vries TW, Brand PL, et al. Side-effects of fluticasone in asthmatic children: no effects after dose reduction. *Eur Respir J*. 2004;24:420-5.
- Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. In: *The Cochrane library*. Issue 1. Chichester, UK: Wiley; 2006.
- Delacourt C, Dutau G, Lefrancois G, Clerson P; Beclospin Clinical Development Group. Comparison of the efficacy and safety of nebulized beclomethasone dipropionate and budesonide in severe persistent childhood asthma. *Respir Med*. 2003;97 Suppl B:S27-33.

46. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Update on Selected Topics - 2002. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(5 Suppl):S141-219.
47. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:967-76.
48. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:1054-63.
49. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet.* 2003;361:1071-6.
50. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med.* 2006; May 27; [Epub ahead of print].
51. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:1985-97.
52. Pedersen S, Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:954-61.
53. Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:940-5.
54. 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;56:944-8.
55. Peters SP. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma. *J Natl Med Assoc.* 2006;98:851-61.

Correspondência:

Dirceu Solé

Rua Mirassol 236/72 - Vila Clementino

CEP 04044-010 – São Paulo, SP

E-mail: dirceus@ajato.com.br