

Budesonida em nebulizador

uma opção ainda subestimada

Dr. Raul Emrich Melo

Especialista em alergia e imunologia,
pesquisador associado e doutor na disciplina de
Alergia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).
CRM/SP 63.726

Budesonida em nebulizador

uma opção ainda subestimada

INTRODUÇÃO

Quando um ataque de asma acontece, inicie com bebidas doces (*sirupi facti de zucharo*) e um caldo de frango. À noite, uma sopa feita de galos adultos (*pullarum brodio*), caso não haja febre. Se isso for suficiente, e os pulmões limparem, não será necessário mais nada.

Acredita-se que as palavras do parágrafo acima tenham sido escritas por Moses Maimônides, um filósofo e rabino de Córdoba, ainda no final do século XII, quando ele atendia o secretário de Saladino, no Egito, e já era um médico bastante conceituado. O primeiro *Tratado de Asma* de que se tem notícia, traduzido para o latim em 1294, descrevia em detalhes os tipos de dieta a serem empregadas na doença que, segundo ele, não tinha cura, mas poderia ser controlada¹.

“Nosso pequeno paciente apresentava uma longa lista de visitas hospitalares e diagnósticos de pneumonia e ‘chiado/ronco no peito’, além de repetidos cursos de prednisolona oral.”

Sabemos hoje que o açúcar recobre os receptores de tosse, diminuindo o sintoma². Mas, mesmo que já tenha sido relatado o aumento do *clearance* mucociliar³ e, em artigo de alguns anos atrás publicado na revista *Chest*, o efeito anti-inflamatório por sua ação direta na quimiotaxia de neutrófilos⁴, a canja de galinha, definitivamente, não faz parte de nossas orientações para o tratamento de uma crise de asma; menos ainda para o controle a longo prazo.

Completando três décadas, os corticosteroides inalados já demonstraram sua eficiência e segurança como medicação profilática em diversos estudos multicêntricos, mesmo em crianças pequenas^{5,6}. Não há mais razão para se receitar uma *chicken soup*, assim como muitas medicações que preenchem prateleiras de farmácias e não são referendadas por estudos controlados. De fato, o maior consenso de asma, em sua publicação dirigida para pacientes menores de cinco anos de idade⁷, ressalta os fármacos inalados, em espaçador (beclometasona, budesonida e fluticasona) e, como alternativa, o corticoide recomendado para uso em nebulizador, a budesonida. Neste caso, 0,50 mg, por exemplo, seria uma dose diária considerada baixa, bastante segura para o uso prolongado.

Foi com esse pensamento em vista que um paciente de 2 anos e 5 meses de idade, de nome LMS, recebeu como orientação para a medicação de controle, iniciar inalação diária de Pulmicort®.

Ele apresentava uma longa lista de visitas hospitalares e diagnósticos de pneumonia e “chiado/ronco no peito”, além de repetidos cursos de prednisolona oral. Alguns dados poderão esclarecer esse contexto.

CASO CLÍNICO

Aos 7 e aos 11 meses de vida, LMS teve dois episódios febris que foram descritos como “bronquiolite”. O testemunho materno taxativo de que, no primeiro episódio, não havia resposta às medicações e que, da segunda vez, a inalação com beta-2 agonista produziu um marcante alívio momentâneo, mostra que o termo bronquiolite deveria ser reservado apenas para a crise aguda de obstrução ventilatória de causa viral ocorrida na primeira febre, possivelmente um vírus sincicial respiratório.

Aos 11 meses de idade, já se configurou uma crise tipo-asma, ou *asthma-like*, ainda que também desencadeada por outro agente viral. As crises de broncoespasmo são muito comuns em crianças pequenas. Pelo menos 50% já tiveram uma dessas crises até o primeiro aniversário⁸. Ressalte-se que um terço dos casos de asma infantil inicia-se antes de 1 ano de idade⁹. Além do corticoide sistêmico, a própria asma não controlada pode interferir na velocidade de crescimento¹⁰. Muitos se esquecem desse fato quando apontam que o esteroide inalado em doses altas e prolongadas (notadamente a beclometasona) pode, temporariamente, diminuir o ganho de estatura em crianças¹¹, embora não haja evidência de impacto na altura final¹⁰.

Logo após completar 1 ano de idade, LMS foi radiografado no terceiro dia de febre alta, em serviço de pronto-socorro (Figuras 1 e 2). O laudo relatou uma densificação em lobo médio direito, com borramento da silhueta cardíaca. No dia seguinte, com o início da terapia com ceftriaxona, já não apresentou febre (o que corrobora a suspeita de etiologia viral), mas ainda precisou de repetidas inalações, pois teve falta de ar e ronco respiratório.

No mês seguinte, houve novo quadro febril, de dois dias, e diagnóstico de “começo de pneumonia”. Além do antibiótico, foram receitadas as medicações para crise de “bronquite associada”, caracterizada por dispneia e ronco.

Mais um mês se passou e outro diagnóstico de pneumonia foi acrescentado à lista (Figuras 3 e 4). Dessa vez, no entanto, não havia febre. Se o radiologista tivesse conhecimento desse fato, talvez não laudasse apenas “densificação em lobo médio, melhor caracterizado em perfil”, mas acrescentasse o termo “atelectasia”.



Figura 1 - RX tórax PA



Figura 2 - RX tórax lateral



Figura 3 - RX tórax PA



Figura 4 - RX tórax lateral

Ao quadro de uma criança de bom desenvolvimento pondoestatural poderiam ser acrescentadas as seguintes informações: tosse intensa ao mamar, antecedente familiar paterno de asma e sintomas nasais persistentes (coriza, espirros e prurido).

Os exames evidenciaram de forma inequívoca a presença de atopia, com IgE incommumente alta (Tabela 1).

TABELA 1. Exames com presença de atopia

DN: 05/01/2010 (2 anos) / SEXO: masculino

Exame	Resultado	Valor de referência
IgE total - Imunoglobulina E	2036,0 kU/L	1,0 a 30,0 kU/L
Material: soro		(Método: imunofluorimétrico)

A pesquisa para IgE específica mostrou classe 2 para o leite de vaca e números negativos para epitélios e ácaros (Tabela2).

TABELA 2. Pesquisa para IgE

Exame	Resultado	Valor de Referência
IgE específica para leite	3,29 kUA/L	Inferior a 0,35 kUA/L
Material: soro		(Método: imunofluorimétrico)
IgE específica para poeiras e ácaros (Grupo HX2)	0,23 kUA/L	Inferior a 0,35 kUA/L
Material: soro		(Método: imunofluorimétrico)
Pó caseiro, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> , barata.		
IgE específica para epitélios de animais (Grupo EX1)	1,36 kUA/L	Inferior a 0,35 kUA/L
Material: soro		(Método: imunofluorimétrico)
Animais: Cão, gato, vaca e cavalo.		

Nesse momento, seria possível supor que o quadro respiratório tivesse relação com a alergia à proteína do leite de vaca (APLV), seja por estímulo direto, seja por indireto, produzindo refluxo gastroesofágico (RGE).

Sabe-se que resultados pouco positivos (como classes 1 e 2) geralmente não estão associados à doença alérgica. Além disso, dificilmente observaríamos manifestação exclusivamente respiratória de uma APLV. De todo modo, não seria absurdo orientar a exclusão da fórmula láctea. O importante é se ter em vista a reintrodução do leite, como orienta o último consenso da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica¹², assim que houver melhora do quadro, para que se tenha certeza de que o paciente deva realmente permanecer afastado dessa proteína.

No primeiro retorno, com uma recente radiografia de tórax normal, solicitada na rotina, o paciente passava bem, apesar de ter tido novo quadro viral uma semana antes da consulta. Dessa vez, não houve necessidade de procura do pronto-socorro. Sintomas brandos evitaram mais uma confusão diagnóstica. O paciente mantinha a budesonida inalada contínua.

Os pais não seguiram a orientação de exclusão do leite de vaca por causa da resistência da criança em se afastar do alimento. Algum sintoma de RGE parecia ainda estar presente, mas em menor intensidade.

A partir desse momento, o especialista que passa a acompanhar o paciente poderá se debruçar sobre as orientações específicas para refluxo, administrar ou não o antiácido, considerar uso do montelucaste, avaliar a exclusão/reintrodução do leite, o uso de *sprays* e reforçar a educação do paciente em relação à higiene ambiental. Paralelamente, afastará os outros diagnósticos que possam simular a asma (Tabela 3).

TABELA 3. Diagnóstico diferencial da asma em crianças com idade igual ou menor que 5 anos

Infecções
Infecções recorrentes da via respiratória
Rinossinusite crônica
Tuberculose
Problemas congênitos
Traqueomalácia
Fibrose cística
Displasia broncopulmonar
Má formação com estreitamento das vias aéreas intratorácicas
Discinesia ciliar primária
Doença cardíaca congênita
Causas mecânicas
Aspiração de corpo estranho
Refluxo gastroesofágico

Fonte: Adaptada de *Global Strategy for the management of Asthma in children 5 years and younger*⁷

“Ademais, quando o paciente aumenta a frequência das inalações, visando o controle imediato dos sintomas, incrementa também a dose do corticoide inalado, o que pode ser benéfico.”

Quando outras crises aparecerem, poderá inclusive quadruplicar a dose do corticoide inalado, visando a colaborar no controle dos sintomas. Apesar de as receitas brasileiras insistirem na dupla fenoterol/ipratrópio, não há mais respaldo científico para o hábito. No capítulo do *site da Global Initiative for Asthma (GINA)* que trata sobre “medicações de alívio”, o texto é bastante claro: “não há nenhuma evidência de que o ipratrópio inalado tenha um papel importante no controle da asma em crianças abaixo dos 5 anos de idade”.

Pode-se considerar, dessa forma, que a tendência atual seja o uso da associação corticoide/beta-2 agonista, como ocorre em adultos, e não beta-2/ipratrópio. Ademais, quando o paciente aumenta a frequência das inalações, visando o controle imediato dos sintomas, incrementa também a dose do corticoide inalado, o que pode ser benéfico.

“A administração de um corticoide inalado, para que seja usado até que a criança disponha de uma avaliação com o especialista, como aconteceu no relato do paciente LMS, evitará o retorno ao hospital, excesso de medicação e muitos mal-entendidos.”

Há informações de que a internação possa ser abreviada com o uso da budesonida¹³. Na alta hospitalar, o estudo de Fitzgerald *et al.*¹⁴ mostrou que o uso desse corticoide inalado, em dose alta, equivaleria ao uso da prednisolona. Isso não significa que o corticoide sistêmico não deva ser utilizado, mas que seu tempo de prescrição poderia ser encurtado e, além disso, que o paciente teria o controle dos sintomas até ser visto por seu clínico ou pelo especialista. Em casos mais leves, é possível até orientar o corticoide inalado para uso intermitente¹⁵.

Em um ou dois anos, possivelmente, a IgE específica para ácaros de nosso paciente deverá subir e os sintomas alérgicos estarão longe de terminar. Pior que isso. Há evidências recentes de que, aos 3 anos de idade, alguns pacientes já apresentem função pulmonar reduzida, espessamento da membrana basal e maior densidade de mastócitos na mucosa¹⁶. Trata-se do remodelamento brônquico precoce que ocorre em crianças sintomáticas.

Também, por essa razão, é importante, em pacientes com um *screening* básico de exames normais, considerar o quanto antes o diagnóstico de “provável asma” quando a crise de broncoespasmo caminhar para seu terceiro episódio, principalmente se houver a confirmação de atopia. A administração de um corticoide inalado, para que seja usado até que a criança disponha de uma avaliação com o especialista, como aconteceu no relato do paciente LMS, evitará o retorno ao hospital, o excesso de medicação e muitos mal-entendidos.

Assim, o paciente será adequadamente conduzido, como disse Maimônides, por um navegador que o levará ao destino sem naufragar, com vento do mar a seu favor, *in mari flatibus ventorum*. Talvez não atinjamos a magnitude filosófica do mestre medieval, mas certamente dispomos de um arsenal terapêutico muito mais eficiente do que um mero caldo de galinha.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maimonides. On Asthma. A parallel Arabic-English edition translated by Gerrit Bos. Provo: Brigham Young University Press, 2002.
2. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM Jr. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(12):1140-6.
3. Sakethkoo K, Januszkiewicz A, Sackner MA. Effects of drinking hot water, cold water, and chicken soup on nasal mucus velocity and nasal airflow resistance. *Chest* 1978;74(4):408-10.
4. Rennard BO, Ertl RF, Gossman GL, Robbins RA, Rennard SI. Chicken soup inhibits neutrophil chemotaxis in vitro. *Chest.* 2000;118:1150-7.
5. Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, Nikander K, Noviski N, Warner JO. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch Dis Child.* 1993;68:356-9.
6. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz- Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics.* 1999;103:414-21.
7. GINA under_5. Global Strategy for the management of Asthma in children 5 years and younger. www.ginasthma.org
8. Chong Neto HJ, Rosário Filho NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:357-62.
9. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ III, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates 1964-1983. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:888-94.
10. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:521-35.
11. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, Littlewood AE. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclometasone dipropionate. *Lancet.* 1988;1:115-6.
12. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: A practical guideline of the GI-committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9.
13. Sano F, Cortez GK, Solé D, Naspitz CK. Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(4):699-703.
14. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, Jennings B, Lee J, Bai T, et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J.* 2000;7(1):61-7.
15. Turpeinen M, Pelkonen AS, Selroos O, Nikander K, Haahtela T. Continuous versus intermittent inhaled corticosteroid (budesonide) for mild persistent asthma in children--not too much, not too little. *Thorax.* 2012;67(2):100-2.
16. Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax.* 2011;66(2):157-62.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma Publicações Científicas Ltda.

©2012 Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. | Rua Alexandre Dumas, 1.562, cjs. 23/24, Chácara Santo Antônio | 04717-004 | São Paulo/SP | Fone: 55 11 5181-2618
www.conectfarma.net | Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito, dos editores. RC 2423B/12