

Flunisolida versus Budesonido: Estudo Comparativo de Eficácia Clínica e Efeitos Adversos

M. BRANCO FERREIRA*, E. PEDRO**, M.H. CLODE***, A.G. PALMA-CARLOS****

RESUMO:

Os autores apresentam um estudo clínico comparativo de eficácia clínica e de efeitos adversos entre dois regimes de corticoterapia inalatória na Asma Brônquica: Flunisolida 500µg 2x/dia por MDI + câmara expansora própria versus Budesonido 400µg 2x/dia por Turbuhaler® num período de 1 ano, em asmáticos moderados a graves, não alérgicos, que não tivessem exposição nos últimos 10 anos a corticoterapia inalatória ou sistémica. Incluíram-se 10 doentes neste estudo aberto e com cruzamento após o primeiro mês de corticoterapia: 3 homens e 7 mulheres com idades compreendidas entre os 21 e 46 anos (média 32 anos).

Avaliou-se a eficácia clínica através de registos domiciliários do *Peak-Flow*, através de avaliação espirométrica em cada uma das visitas e através de um questionário de auto-avaliação. Avaliou-se a indução de efeitos adversos através do exame objectivo da boca e orofaringe, de osteodensitometria e, globalmente, através de um questionário de auto-avaliação.

Os resultados mostraram que neste estudo o regime terapêutico com Flunisolida teve uma eficácia clínica semelhante à do regime terapêutico com Budesonido mas uma menor aceitação por parte dos doentes dada a maior frequência de efeitos adversos locais, ainda que ligeiros. Nenhum dos regimes terapêuticos afectou adversamente as medições da massa óssea por osteodensitometria.

PALAVRAS-CHAVE: Flunisolida, Budesonido, Eficácia Clínica, Efeitos Adversos.

SUMMARY:

FLUNISOLIDE VERSUS BUDESONIDE: A COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL EFFICACY AND ADVERSE EFFECTS

The authors present a clinical study comparing clinical efficacy and adverse effects between two inhaled corticosteroids in Bronchial Asthma: Flunisolide 500µg twice daily via MDI+Spacer versus Budesonide 400µg twice daily via Turbuhaler® in a 1-year period, in non-allergic, moderate to severe asthmatics, who had not been exposed in the last 10 years to inhaled or systemic steroids. We included 10 patients in this open, cross-over study: 3 male and 7 female; median age 32 years (21-46).

Adverse effects and clinical efficacy were assessed through a self-filling questionnaire, daily Peak-Flow Registers, Lung Function tests, physical examination of mouth and oropharynx and bone densitometry.

The results show that in this study Flunisolide had a comparable clinical efficacy to Budesonide but a lesser patients' acceptability due to more pronounced local adverse effects. None of the two therapeutic regimens adversely affected the measurements of bone mass by bone densitometry.

KEY-WORDS: *Flunisolide, Budesonide, Clinical Efficacy, Adverse Effects.*

INTRODUÇÃO:

Na Asma Brônquica moderada a grave, a corticoterapia inalatória é, actual e consensualmente, um dos pilares fundamentais da terapêutica.

Tendo em conta que se trata habitualmente de um tratamento prolongado e que a indução de efeitos sistémicos desta terapêutica tópica é ainda motivo de controvérsia, a realização de estudos comparativos entre os vários corticosteróides inalados, entre várias formas de administração e entre várias dosagens afigura-se extremamente útil na tentativa de estabelecer qual a terapêutica com melhor perfil de eficácia, segurança e adesão.

Unidade de Imunoalergologia - Serviço Medicina III - Clínica Universitária Medicina I

Hospital de Santa Maria - Faculdade de Medicina de Lisboa - LISBOA

* Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia

** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

*** Chefe de Serviço de Imunoalergologia

**** Director do Serviço de Medicina III

Professor Catedrático de Medicina/Imunologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

No entanto, existem, incompreensivelmente, poucos estudos clínicos em doentes asmáticos que comparem diferentes corticosteróides inalados, em particular comparando-os nos mesmos doentes. Acresce ainda que muitos dos trabalhos publicados focando aspectos comparativos entre corticosteróides inalados, referem-se à terapêutica da rinite ou são artigos de revisão que comparam dados obtidos a partir de estudos não comparativos, por vezes efectuados em voluntários saudáveis.

A grande maioria dos estudos publicados compara o Budesonido com o Dipropionato de Beclometasona (Quadro I). Desde 1980, existem cerca de 160 artigos indexados na MEDLINE citando estes dois fármacos. No entanto, só 32 destes trabalhos é que são estudos comparativos de efeitos adversos e/ou eficácia em doentes asmáticos. Verifica-se em alguns deles uma ligeira vantagem comparativa do Budesonido quanto à menor indução de alterações sugestivas de efeitos sistémicos.¹⁻³ Quanto a trabalhos publicados citando a Flunisolida e o Dipropionato de Beclometasona, existem 67 artigos, sendo apenas dois os estudos clínicos em doentes asmáticos.^{4,5} Em relação a artigos citando a Flunisolida e o Budesonido só existem 19 artigos indexados, nenhum dos quais é um estudo clínico comparativo em doentes asmáticos. No que diz respeito a trabalhos não indexados na MEDLINE, o que também inclui os “abstracts” publicados em suplementos de revistas indexadas, encontramos dois estudos comparativos em asmáticos entre a Flunisolida e o Dipropionato de Beclometasona,⁶⁻⁷ podendo, obviamente, existir outros que não os aqui referidos.

Quadro I

MEDLINE 1980-1996 (Itens Pesquisados)	N.º de Referências	Ensaio Clínicos em Asmáticos
Budesonido e Beclometasona	160	32
Flunisolida e Beclometasona	67	2
Flunisolida e Budesonido	19	0

Assim, e uma vez que passou a estar disponível no mercado farmacêutico português uma nova marca comercial de Flunisolida para aplicação tópica pulmonar, comercializada já com câmara expansora própria, decidimos ser útil efectuar o presente estudo comparativo de eficácia e efeitos adversos, envolvendo não só a avaliação no curto prazo -que é infelizmente o prazo mais frequentemente abordado na maioria deste tipo de estudos- mas também a avaliação a médio prazo -após 1 ano de terapêutica-, a qual permite conclusões um pouco mais fiáveis quanto à segurança de uma terapêutica prolongada.

MATERIAL E MÉTODOS:

População: Incluíram-se doentes que tivessem asma brônquica moderada persistente (critérios da “Global

Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report”⁸) nos quais estivesse indicada a instituição de corticoterapia inalatória mas que não tivessem sido previamente expostos a qualquer forma de corticoterapia tópica inalatória ou sistémica, pelo menos nos últimos 10 anos, a fim de evitar possíveis factores confusionais na interpretação dos valores da massa óssea. Escolhemos também efectuar o estudo apenas em doentes sem evidência de etiologia alérgica para evitar a influência de factores sazonais já que os doentes não foram incluídos simultaneamente. Era critério de exclusão a existência de outras patologias físicas ou psíquicas significativas.

Com estes critérios incluímos 10 doentes, 7 mulheres e 3 homens, com idades compreendidas entre 21 e 46 anos, com uma média etária de 32 anos.

Métodos: Tratou-se de um estudo com dois grupos de 5 doentes cada, aberto, com duração de um ano e com cruzamento após o primeiro mês de terapêutica, sendo os doentes incluídos alternadamente nos Grupos 1 ou 2 consoante a sua ordem de chegada. (Gr.1 - Flunisolida/“Wash-out”/Budesonido; Gr. 2 - Budesonido/“Wash-out”/Flunisolida).

No tempo zero, para além da avaliação clínica inicial o doente efectuava a espirometria de base, era instruído na execução do *Peak-Flow* domiciliário e era-lhe requisitada a osteodensitometria que os doentes efectuavam no período subsequente de 15 dias.

Duas semanas após a primeira visita, o doente era reavaliado e iniciado um dos dois esquemas terapêuticos: Flunisolida 500µg 2x/dia por MDI + câmara expansora própria ou Budesonido 400µg 2x/dia por *Turbuhaler*[®].

No final do 1º mês de terapêutica era feita nova avaliação clínica e espirométrica e segunda osteodensitometria, sendo então instituído um período de “wash-out” de um mês, em que não efectuavam corticoterapia, mantendo broncodilatadores em SOS.

No final do período de “wash-out” efectuava-se nova avaliação clínica e espirométrica, iniciando-se de novo a corticoterapia inalatória, com o outro regime, o qual se mantinha até ao final dos doze meses do estudo. Um mês após o início deste segundo regime terapêutico era feita nova avaliação clínica e espirométrica. Aos sete meses havia uma visita para recolha de registos de *Peak-Flow* e avaliação clínica sumária e, no final do estudo, efectuavam-se novas avaliações clínica e espirométrica e ainda uma terceira medição da densidade óssea.

As medições da densidade óssea foram sempre efectuadas no mesmo centro e aproximadamente à mesma hora do dia.

A auto-avaliação relativa à eficácia clínica foi efectuada através da inscrição de um ponto numa linha contínua, correspondendo à posição em que o doente achava que se encontrava nessa altura, correspondendo o meio da

linha ao mesmo estado, o extremo esquerdo ao máximo de deterioração clínica e o extremo direito ao máximo de melhoria. Distanto os dois extremos 10 cm, a pontuação era obtida pela medição em centímetros desde o extremo esquerdo até à localização assinalada pelo doente.

O questionário de auto-avaliação de efeitos adversos compreendia várias hipóteses, das quais o doente podia assinalar uma ou mais, correspondendo a possíveis efeitos adversos que tivesse sentido.

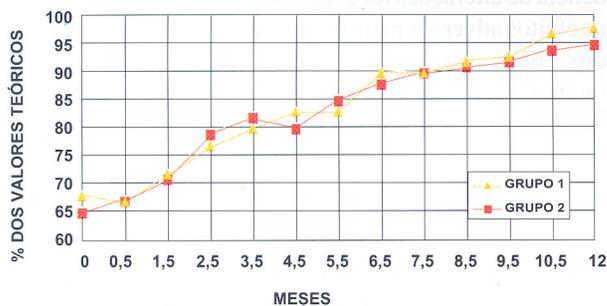
No final do estudo era colocada uma questão final sobre qual dos dois fármacos tinha preferido efectuar, sem que houvesse qualquer outra explicitação da pergunta.

RESULTADOS:

Registos Domiciliários do Peak-Flow (Fig 1):

Constatou-se um pequeno aumento no final do 1º mês de cada um dos regimes terapêuticos, com um pequeno decréscimo previsível no período de “wash-out”. No final dos 12 meses observaram-se aumentos muito mais significativos mas sempre sem diferenças significativas entre os dois grupos.

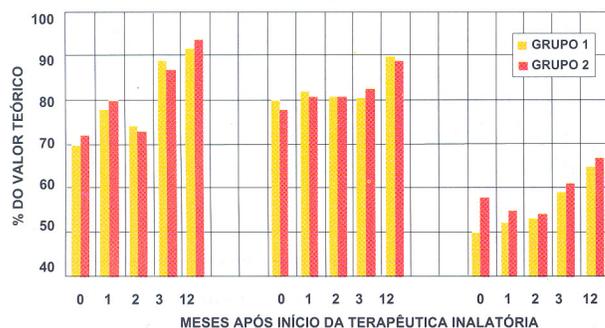
Figura 1 - Evolução dos valores domiciliários do “Peak-Flow”



Espirometria (Fig 2):

A análise espirométrica de FEV₁, FVC e FEF 25-75% mostrou igualmente melhoria ao longo dos 12 meses mas sem diferenças significativas entre os dois regimes terapêuticos.

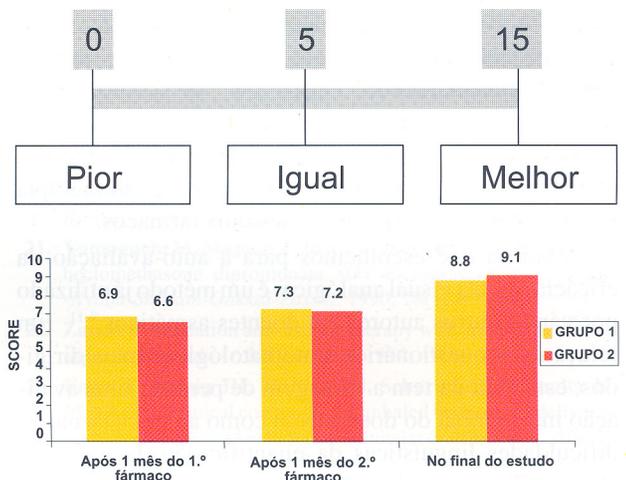
Figura 2 - Evolução dos valores espirométricos medidos em cada visita



Auto-avaliação de Eficácia (Fig 3):

Foi efectuada através da inscrição de um ponto numa linha contínua, correspondendo à posição em que o doente achava que se encontrava nessa altura, sendo que o meio da linha corresponderia ao mesmo estado, o extremo esquerdo ao máximo de deterioração clínica e o extremo direito ao máximo de melhoria. Como os 2 extremos distavam 10 cm, a pontuação era obtida pela medição em centímetros desde o extremo esquerdo até à localização assinalada pelo doente. Nesta auto-avaliação pode observar-se o registo de ligeira melhoria logo após o primeiro mês de terapêutica, que se acentua no final do estudo mas que não é significativamente diferente entre os 2 grupos.

Figura 3 - Auto-avaliação de eficácia (Escala analógica visual)



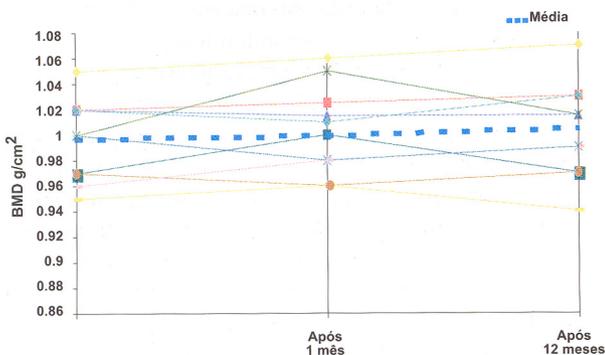
Auto-avaliação de efeitos adversos:

Nove doentes referiram mau sabor, tosse ou disfonia após a inalação de Flunisolida, contra apenas três doentes que referiram estas queixas com o Budesonido. Foi ainda pedido aos doentes, no final do estudo, que indicassem qual tinha sido o fármaco que tinham preferido efectuar, tendo apenas dois doentes preferido a Flunisolida. No entanto, no exame objectivo nunca se detectaram alterações significativas.

Osteodensitometria (Fig 4):

Foi efectuada sempre no mesmo laboratório, à mesma hora do dia. No final dos 12 meses, registaram-se decréscimos ligeiros da massa óssea em apenas 3 doentes (2 do grupo 1 e um do grupo 2). Nos restantes 7 doentes houve mesmo um aumento, ainda que ligeiro, dos valores da massa óssea medidos na coluna lombar e no colo do fémur, fazendo com que a média total apresentasse um pequeno acréscimo dos valores da massa óssea.

Figura 4 - Evolução dos valores de Osteodensitometria



DISCUSSÃO:

A avaliação da eficácia de qualquer fármaco está sempre sujeita a variações, consoante os parâmetros escolhidos. A avaliação espirométrica incluiu não só a realizada em cada uma das visitas mas também os registos domiciliários diários do "Peak-Flow", de acordo com as recomendações internacionais.⁸ Os resultados encontrados demonstram claramente que, nas doses utilizadas, a melhoria espirométrica obtida durante a corticoterapia inalatória é semelhante com estes dois fármacos.

A forma que escolhemos para a auto-avaliação da eficácia -escala visual analógica- é um método já utilizado por vários outros autores em doentes asmáticos.⁹⁻¹¹ Em relação aos questionários sintomatológicos mais dirigidos, este método tem a vantagem de permitir uma avaliação mais global do doente bem como a de contornar as dificuldades linguísticas da quantificação da melhoria clínica. Tem contudo a desvantagem de exigir um bom grau de compreensão do doente relativamente ao que é pedido. No presente estudo, em que os 10 doentes tinham uma escolaridade acima da média, não deparamos com dificuldades significativas no preenchimento da escala visual analógica.

Quanto à possível acção sistémica dos corticosteróides inalados, a questão dos efeitos ósseos da corticoterapia inalatória, quer nos atrasos de crescimento nas crianças quer na indução ou agravamento da osteoporose nos adultos, tem constituído um grande motivo de preocupação no tratamento da asma brônquica. No entanto, no que diz respeito aos atrasos de crescimento nas crianças asmáticas é difícil saber se são devidos aos corticosteróides inalados ou à própria doença, já que vários estudos demonstraram que o atraso de crescimento nessas crianças reflecte mais um mau controle da doença asmática do que o uso de esteróides inalados.^{12,13} Por outro lado, os métodos de avaliação desse crescimento -muitas vezes diferentes de estudo para estudo- e o desconhecimento quase completo do que de facto acontece à estatura a longo prazo -perspectiva que a maior parte dos estudos não aborda- constituem factores adicionais de incerteza.

Nos adultos, os estudos existentes investigam mais frequentemente alterações nos marcadores do metabolismo ósseo (indicando formação de osso, como por ex. Osteocalcina sérica ou Fosfatase Alcalina sérica; ou indicando reabsorção de osso, como por ex. Calciúria ou Hidroxiprolinúria), sendo menos frequente a avaliação -utilizada no presente trabalho- da Densitometria Óssea, a qual para alguns autores constitui a técnica mais útil para a medição da massa óssea.¹⁴⁻¹⁶ Nunca é de mais salientar a importância de se utilizarem asmáticos e, não, voluntários saudáveis na avaliação dos efeitos da terapêutica, ao contrário do que sucede em muitos estudos, já que a asma pode, por si, só influenciar os valores dos marcadores do metabolismo ósseo e a densidade óssea.¹⁷ Inclusivamente, a melhoria dos sintomas com a terapêutica corticosteroide pode associar-se a um aumento da actividade física do doente, com consequências positivas sobre a densidade óssea.¹⁸ Estas observações estão em completo acordo com as nossas, já que, com as doses moderadas de corticóides inalados que foram utilizadas, as medições da massa óssea (L2-L4 e colo do fémur) por Osteodensitometria não revelaram quaisquer perdas ósseas significativas, após 1 ou 12 meses de terapêutica, observando-se até na maioria dos doentes um ligeiro aumento, embora não significativo, da massa óssea.

Vários trabalhos anteriores demonstraram que a incidência de alterações locais da boca ou orofaringe, que são os efeitos adversos mais frequentes dos corticóides inalados, pode ser significativamente reduzida com a implementação de uma higiene oral adequada e com o uso de dispositivos como as câmaras expansoras^{19,22} ou o próprio *Turbuhaler*.^{23,24} O facto de, neste estudo, não se ter registado qualquer efeito adverso local resulta seguramente da boa conjugação destes factores, a qual foi possível graças à motivação e ao estreito acompanhamento dos doentes seleccionados. Em suma, demonstra-se uma vez mais que uma correcta educação para a saúde pode reduzir ou mesmo eliminar efeitos adversos relativamente frequentes da corticoterapia inalatória.

Outros efeitos adversos como tosse ou, em especial, mau sabor após a inalação foram observados mais frequentemente durante a terapêutica com Flunisolida do que com Budesonido, o que tem equivalência directa na preferência dos doentes: 8 dos 10 doentes preferiram a terapêutica com Budesonido. Embora estes efeitos, também já descritos noutros trabalhos,²⁵ não tenham uma grande importância clínica e, por vezes, nem sejam espontaneamente mencionados pelos doentes, podem assumir um papel relevante no que diz respeito à aderência à terapêutica, particularmente se o médico os não discutir.

CONCLUSÕES:

A Flunisolida e o Budesonido, nas doses utilizadas neste estudo, apresentaram eficácia clínica sobreponível

embora com uma menor preferência dos doentes pela Flunisolida, devido ao maior número de efeitos adversos, como tosse e mau sabor após a inalação, observados com este fármaco.

Nenhum dos dois corticosteróides inalados afectou adversamente a massa óssea no período em estudo ou provocou alterações objectivas da boca ou orofaringe.

BIBLIOGRAFIA:

1. Leech JA, Hodder RV, Ooi DS, Gay J. Effects of short-term inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(1): 113-5.
2. Brown PH, Matusiewicz SP, Shearing C, Tibi L, Greening AP, Crompton GK. Systemic effects of high dose inhaled steroids: comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in healthy subjects. *Thorax* 1993; 48(10): 967-73.
3. Birkebaek NH, Esberg G, Andersen K, Wolthers O, Hassager C. Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate. *Arch-Disc Child* 1995; 73(6): 524-7.
4. Dry J, Sors C, Gervais P, van Straaten L, Perrin-Fayolle M, Paramelle B. A comparison of flunisolide inhaler and beclomethasone dipropionate inhaler in bronchial asthma. *J Int Med Res* 1985:289-93.
5. Kakhnovskii IM, Solomatin AS. [Beclomethasone dipropionate, budesonide and flunisolide in the treatment of bronchial asthma (a review of the literature and the authors' own research)]. *Ter-Arkh.* 1995; 67: 34-8.
6. Grandgeorge S, Vaughan L, Milavetz G et al. Systemic and topical dose-response relationships of inhaled corticosteroid aerosols. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79 suppl: abstract nº 308.
7. Siergiejko Z, Zietkowski Z, Chyrek-Borowska S. Comparative studies of the effects of flunisolide and beclomethasone on asthma symptoms, beta2-agonist consumption, spirometry, bronchial hyperreactivity, serum ECP and cortisol levels in asthmatics. *Allergy* 1995;50 suppl (abstract):P-0112.
8. Sheffer AL et al. Global strategy for asthma management and prevention. *NHLBI/WHO Workshop Report. NIH publication* Nº 95-3659. 1995:1-176.
9. Laurikainen K, Poukkula A, Korhonen P, Lehtonen L, Vidgren M, Silvasti M. Comparison of two beclomethasone dipropionate inhalation aerosol spacer combinations in the treatment of asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32(6): 293-8.
10. Roisman GL, Peiffer C, Lacronique JG, Le-Cae A, Dusser DJ. Perception of bronchial obstruction in asthmatic patients. Relationship with bronchial eosinophilic inflammation and epithelial damage and effect of corticosteroid treatment. *J Clin Invest* 1995;96:12-21.
11. Fritz G, Spirito A, Yeung A, Klein R, Freedman E. A pictorial visual analog scale for rating severity of childhood asthma episodes. *J Asthma* 1994; 31(6): 473-8.
12. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:1049-55.
13. Ninan TK, Russel G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment and growth. *Arch Dis Child* 1992;67:703-5.
14. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:S1-S26.
15. Canas da Silva JA, Gonçalves P, Branco JC. Interesse Clínico da Medição da Massa Óssea - 1ª Parte. *Anamnesis* 1996;46:4-6.
16. Canas da Silva JA, Gonçalves P, Branco JC. Interesse Clínico da Medição da Massa Óssea - 2ª Parte. *Anamnesis* 1996;47:4-6.
17. König P, Hillman L, Cervantes CI. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Paediatr* 1993;122:219-26.
18. Prince RL, Smith M, Dick IN, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM. Prevention of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1991;325:1189-95.
19. Toogood JH, Baskerville, Jennings B. Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:723-9.
20. Salzman GA, Mszczynski DR. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with aerochamber. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:424-8.
21. Yamaguchi M, Majima T, Horie T. [Corticosteroid—effects of beclomethasone dipropionate 800 micrograms/day]. *Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zasshi.* 1990; 28(11): 1410-4.
22. Zanon P. Inhalation anti-asthma therapy with spacers: technical aspects. *Monaldi-Arch-Chest-Dis.* 1994; 49(3): 258-64.
23. Engel T, Heinig JH, Malling HJ, Scharing B, Nikander K, Masden F. Clinical comparison of inhaled budesonide delivered either by pressurized metered dose inhaler or turbuhaler. *Allergy* 1989;44:220-5.
24. Selroos O et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994; 49(10): 888-90.
25. Conley SF. Comparative trial of acceptability of beclomethasone dipropionate and a new formulation of flunisolide. *Ann Allergy* 1994;72:529-32.

Enviar correspondência para:

Manuel Branco Ferreira
Unidade de Imunoalergologia, Serviço de Medicina III - Piso 2
Hospital de Santa Maria
1699 LISBOA CODEX