



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Corticoterapia Tópica na Rinite Alérgica

Francisco Manuel Repas Barbosa

Abril'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Corticoterapia Tópica na Rinite Alérgica

Francisco Manuel Repas Barbosa

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

Abril'2018

Resumo

A maioria dos autores refere que a Rinite Alérgica tem aumentado a sua prevalência sendo responsável por uma importante diminuição da qualidade de vida e absentismo laboral dos doentes. O denominador comum dos artigos demonstra que o subdiagnóstico é um fator constante e que a terapêutica precoce contribui para uma melhoria significativa dos sintomas e das co-morbilidades associadas. Desta forma, a presente dissertação tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica dos mais recentes conhecimentos sobre a clínica, diagnóstico e tratamento da Rinite Alérgica, em especial da corticoterapia tópica nasal. Esta revisão pretende também analisar os dispositivos utilizados na administração dos *sprays* intranasais relativamente às suas vantagens, desvantagens, eficácia e preferência do doente e de que forma pode isto ser usado para atingir o principal objetivo: melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Palavras-Chave: “Rinite Alérgica”, “Corticoterapia tópica nasal”, “Corticosteroides intranasais” e “Dispositivos de administração nasais”.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

The prevalence of allergic rhinitis is increasing worldwide and there is a growing awareness of how allergy and associated comorbidities can affect patients' quality of life, work performance, and emotional well-being. This dissertation aims to make a bibliographical review of the latest knowledge about the clinical, diagnosis and treatment of allergic rhinitis, especially nasal topical corticosteroid therapy. This review is also intended to analyze the devices used in the administration of intranasal sprays relative to their advantages, disadvantages, efficacy and preference of the patient.

Key words: “Allergic Rhinitis”, “Topical nasal steroids”, “Intranasal Corticosteroids” and “Nasal delivery devices”.

This Paper expresses the opinion of the author, not the FML's.

Índice

Introdução.....	4
Rinite Alérgica – Visão Geral.....	5
Tratamento.....	8
Desenvolvimento de novos dispositivos de administração de Corticosteroides intranasais.....	16
Conclusão.....	20
Agradecimentos.....	21
Referências Bibliográficas.....	22

Introdução

A rinite alérgica é uma entidade nosológica que, de acordo com a bibliografia, tem vindo a aumentar a sua prevalência nos últimos anos. Em Portugal estima-se que tenha uma prevalência de 26,1%.¹ Para esse aumento contribuem fatores genéticos, ambientais, geográficos e alterações da flora local como a importação de espécies não nativas ou os incêndios florestais.²

Contudo, o subdiagnóstico é um facto constantemente descrito pela maioria dos autores, sendo pouco valorizada pelos médicos relativamente ao impacto negativo que pode ter na qualidade de vida dos doentes.¹

A sua relação com outras co-morbilidades como a asma, a conjuntivite, a sinusite ou a apneia obstrutiva do sono,³ reflete bem a importância do diagnóstico precoce e de um tratamento eficaz de forma a evitar que essas se traduzam em importantes limitações no dia-a-dia do doente com consequências económicas indiretas relevantes: absentismo laboral e escolar, diminuição da produtividade profissional e do rendimento escolar.⁴

Para os doentes com rinite alérgica existem muitos tratamentos disponíveis sendo que os anti-histamínicos por via oral e os corticosteroides por via tópica nasal são os fármacos mais importantes.⁵

Deste modo, esta revisão aborda de uma forma geral a rinite alérgica reunindo os últimos conhecimentos médico-científicos disponíveis sobre esta doença muitas vezes trivializada. Será dada especial atenção aos tratamentos existentes, nomeadamente à corticoterapia tópica, comparando e sistematizando as diferentes opções terapêuticas e apontados novos caminhos sobre possíveis desenvolvimentos que melhorem a adesão dos doentes.

Rinite Alérgica – Visão Geral

A rinite alérgica é uma doença inflamatória da mucosa nasal associada a uma resposta imunitária IgE mediada após a exposição a um ou mais alérgenos. Clinicamente é caracterizada por rinorreia anterior e/ou posterior, crises esternutatórias, obstrução nasal, prurido nasal e, frequentemente, acompanhada de sintomas oculares. Os sintomas devem ocorrer durante dois ou mais dias consecutivos e mais de uma hora na maior parte dos dias.⁶

Apesar de ser a forma de rinite mais frequente, a inflamação nasal de causa não alérgica (infeciosa, hormonal, induzida por fármacos ou por alterações anatómicas) pode causar sintomas semelhantes.⁷ Desta forma, as causas de rinite podem ser classificada em grandes grupos (*Quadro 1*):⁸

Quadro 1: Classificação da Rinite

Infeciosa
Alérgica
Ocupacional
Induzida por fármacos
Hormonal
Idiopática

A fisiopatologia da rinite alérgica pode ser dividida numa fase aguda e numa fase crónica. Numa primeira fase (fase aguda), o contacto dos alérgenos a pelo menos duas IgE específicas da superfície do mastócito desencadeia a libertação imediata de mediadores mastocitários que vão levar à ativação celular, mobilização dos sistemas de transporte intracelular e fusão dos grânulos mastocitários com a membrana celular. Desta forma, vão ser libertados mediadores desses mesmos grânulos para o meio extracelular, no qual se incluiu a histamina e várias citocinas, que vão ter ações ao nível das terminações nervosas e vasos sanguíneos, bem como um papel de recrutamento e ativação de outras células inflamatórias. A presença dessas células, nomeadamente linfócitos e eosinófilos, é essencial para a manutenção do processo inflamatório (fase crónica). Assim, a exposição a alérgenos em indivíduos sensibilizados induz a libertação de mediadores inflamatórios que resultam nos sintomas característicos da rinite alérgica (*Figura 1*).⁹

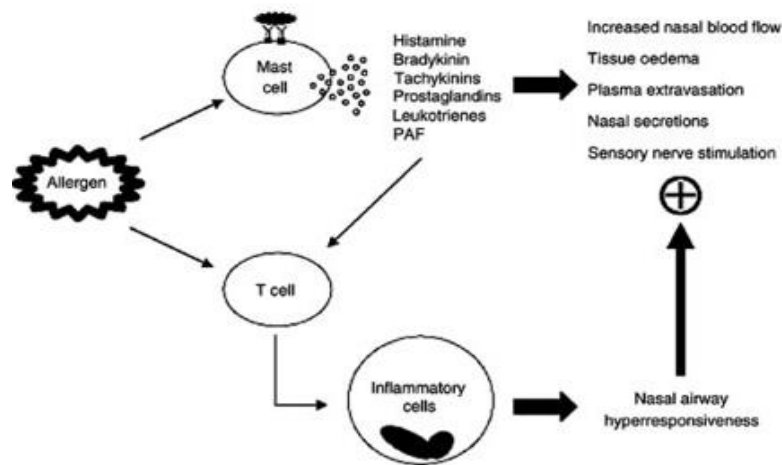


Figura 1: Fisiopatologia da rinite alérgica

Relativamente à epidemiologia, a rinite alérgica é a doença crónica mais prevalente na Europa com a sua prevalência estimada em cerca de 25%.⁸ Devido à sua tendência para aumentar, é considerado um problema de saúde pública nos países desenvolvidos.¹⁰

Em Portugal, um estudo epidemiológico publicado em 2007, estimou uma prevalência de 26,1% da população.¹ No entanto, só cerca de um terço dos casos tinha realizado testes cutâneos e apenas 34,4% tinha feito algum tipo de medicação no último ano, o que prova que se trata de uma doença subdiagnosticada e subtratada. Isto torna-se especialmente preocupante devido aos elevados custos indiretos que a doença provoca, quer devido à sua estreita relação com outras co-morbilidades (como a conjuntivite, asma, sinusite ou otite média), quer devido às limitações que a doença provoca nas atividades diárias: absentismo laboral e escolar, diminuição da produtividade profissional e baixo rendimento escolar.⁴ Essa relação com outras co-morbilidades é de tal forma importante que a maior parte das pessoas com asma têm rinite e até 40% dos doentes com rinite alérgica têm ou irão desenvolver asma.¹⁶ Na verdade, os sintomas indiretos como a tosse, a odinofagia, a halitose ou as dificuldades de concentração e sonolência são, por vezes, mais valorizáveis pelos doentes que os próprios sintomas clássicos da rinite.³

Assim, de forma a avaliar as diferenças entre doentes ou a evolução destes sob determinadas intervenções terapêuticas, a rinite alérgica pode ser subdividida em Intermitente, Persistente, Ligeira e Moderada a Grave (*Figura 2*).⁸ Esta divisão é uma alternativa à classificação da rinite alérgica em sazonal ou perene (com base no tempo de ocorrência durante o ano) e usa sintomas e parâmetros de qualidade de vida, bem como a duração dos períodos sintomáticos.

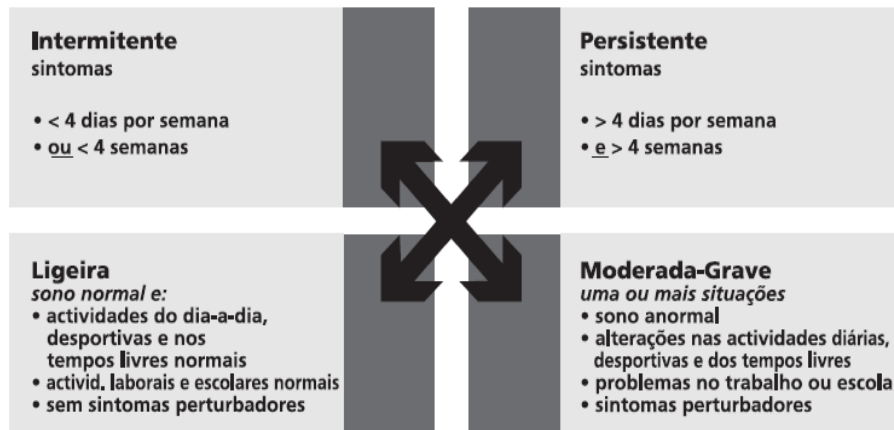


Figura 2: Subdivisão da rinite alérgica

O diagnóstico clínico da rinite alérgica é baseado numa história de sintomas característicos de alergia e uma boa resposta à terapêutica empírica. O diagnóstico formal é baseado em testes diagnósticos. É mais fácil diagnosticar a doença quando os sintomas são sazonais ou quando o doente consegue claramente identificar o alérgeno que desencadeia os sintomas.¹³ Quando dois ou mais sintomas (como rinorreia anterior e/ou posterior, crises esternutatórias, obstrução nasal e prurido nasal) estão presentes durante um período de mais de uma hora em dois ou mais dias consecutivos, a rinite alérgica é fortemente suspeitada. Nestas situações, o diagnóstico da doença implica a sua demonstração *in vivo* - mediante testes cutâneos em picada; ou *in vitro* - recorrendo ao doseamento no sangue de IgE específicos para os alérgenos em causa. Os testes cutâneos em picada são os mais frequentemente executados por serem de leitura imediata, baratos e com grande sensibilidade.¹² Por outro lado, o doseamento das IgE específicas é um método caro mas que pode ser muito útil em doentes que não consigam parar os anti-histamínicos para efetuar os testes cutâneos.¹³ A presença de um teste cutâneo positivo a um determinado alérgeno representa apenas sensibilização a esse alérgeno.¹²

Tratamento

A gestão clínica da rinite alérgica assenta, essencialmente, em implementar estratégias em quatro áreas (que podem ser conjugadas entre si) com o objetivo de controlar a inflamação crónica desencadeada pela exposição alérgica repetida:^{8,12,14}

1) Medidas Gerais

Compreendem um conjunto de medidas que visam melhorar uma boa ventilação nasal. Dessas medidas fazem parte a prática de exercício físico regular, a lavagem nasal com solutos salinos, diminuição do contacto com substâncias irritantes (exemplo: detergentes, tintas, vernizes) e correção cirúrgica de alterações anatómicas (exemplo: desvios septais) que possam contribuir para a obstrução nasal.

2) Medidas de evicção alérgica

Estão incluídas medidas como arejar os quartos onde se dorme, arejar a cama, aspirar o colchão dos dois lados, lavar a roupa da cama a mais de 60 °C (remove mais ácaros domésticos do que quando comparado com lavagens a 30 °C), evitar contacto com objetos que tenham pelo (peluches, tapetes), utilização de aspiradores com filtros de alta eficácia (HEPA- *High Efficiency Particle Arrest*) ou a utilização de capas protetoras anti-ácaros. Fazem também parte destas medidas a evicção de pólenes através da instalação de filtros nos automóveis e janelas de casa, preferir zonas costeiras durante as épocas polínicas e, nos dias de contagens polínicas muito altas, evitar ao máximo permanecer no exterior.

Apesar das medidas de evicção alérgica serem de bom senso, existe ainda pouca evidência científica que a sua implementação tenha realmente benefícios clínicos significativos.¹⁵ Como tal, estas medidas devem ser sempre acompanhadas por outras medidas terapêuticas.

3) Terapêutica Farmacológica

A terapêutica farmacológica na abordagem da rinite alérgica desta revisão segue-se pelas *Guidelines* internacionais da “Rinite Alérgica e o seu impacto na Asma – ARIA”, tendo a sua última revisão sido em 2016.¹⁷ De realçar também que existem diferenças individuais bastante significativas no que diz respeito à eficácia e efeitos adversos dos diferentes fármacos, pelo que é boa prática experimentar a adaptação individual com vista a escolher o que melhor se adequa para cada doente.¹²

Após o diagnóstico (e verificação de eventual existência concomitante de asma), a terapêutica farmacológica da rinite alérgica vai ser baseada na classificação da mesma (*Figura 3*).¹⁴ Essa classificação divide-a em Ligeira, Moderada a Grave, Intermitente e Persistente.⁸ No entanto, a maioria dos estudos publicados e as novas revisões das *Guidelines* baseiam-se numa classificação mais antiga que divide a rinite alérgica em sazonal (maioria causada por alérgenos do exterior) e perene (maioria, mas não necessariamente, causada por alérgenos presentes nos interiores como ácaros e pelos de animais). Todas as novas recomendações presentes na revisão “ARIA” de 2016 aplicam-se a doentes com rinite alérgica Moderada a Grave e, de uma forma menos direta, a doentes com rinite alérgica Ligeira, uma vez que esses doentes normalmente não procuram com tanta frequência ajuda médica.

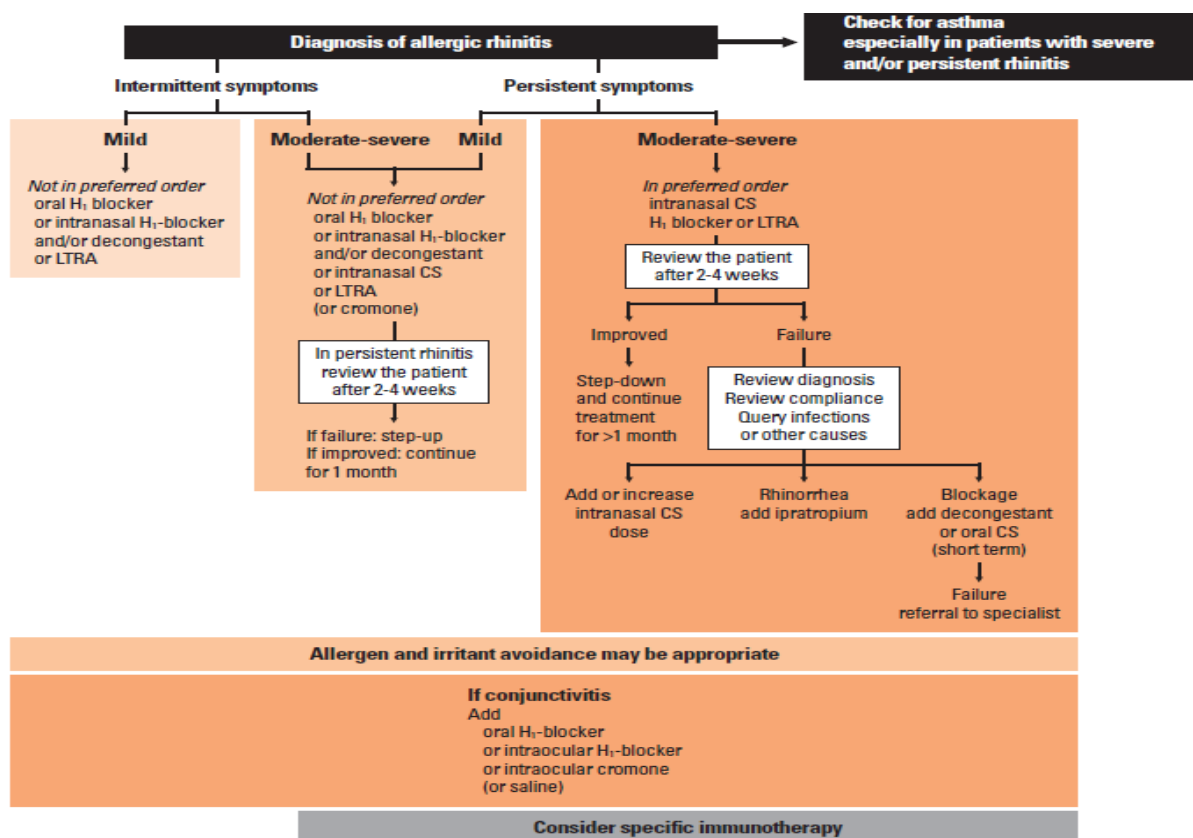


Figura 3: Fluxograma do tratamento da Rinite Alérgica (“ARIA” 2008)

Segundo a última revisão às *Guidelines* Internacionais “ARIA” de 2016, em doentes com rinite alérgica sazonal, quer a corticoterapia tópica nasal isolada quer a combinação de corticoterapia tópica nasal com anti-histamínicos H1 orais estão recomendados. Essa combinação pode ser especialmente benéfica em pacientes cujos sintomas não são bem controlados com corticoterapia tópica nasal isolada. Por outro lado, em doentes com rinite alérgica perene, a corticoterapia tópica nasal isolada está recomendada em vez da combinação com anti-histamínicos H1 orais, uma vez que não existe evidência científica que sustente os benefícios da adição de anti-histamínicos H1 orais nestes casos.¹⁷

Um dos principais pontos a favor da corticoterapia nasal é serem bem tolerados com um bom perfil de segurança. Podem, no entanto, ocorrer alguns eventos locais adversos como *secura* nasal, epistáxis (13-20%) e crostas nasais.⁴⁰ A ocorrência de epistáxis implica sempre a suspensão do fármaco enquanto a *secura* nasal pode ser atenuada diminuindo a dose ou utilizando formulados em gel de água do mar acoplados ao tratamento. A perfuração do septo é um efeito adverso muito raro e que se pode evitar ao parar de imediato o fármaco mal surgem os sintomas anteriores.⁴⁵ De facto, os efeitos sistémicos provocados são mínimos porque, além de sofrerem rápida metabolização hepática, são necessárias doses muito pequenas para atingir o efeito terapêutico (ação tópica praticamente direta no local de aplicação).

Os anti-histamínicos recomendados são os de 2ª geração pois têm menos efeitos sedativos e apresentam igual eficácia aos de 1ª geração.⁴ Estão disponíveis em preparação oral e intranasal e, embora apresentem igual eficácia, a preparação intranasal é menos bem tolerada por poder causar um gosto amargo na boca.¹⁸

Os anti-histamínicos H1 podem ser usados conjuntamente com descongestionantes orais de forma a melhorar a ventilação nasal uma vez que a sua utilização isolada tem uma eficácia modesta na redução dos sintomas de congestão nasal.¹³ Os descongestionantes também podem ser usados em preparação tópica nasal, no entanto, estes não devem ser usados por longos períodos (>10 dias) pelo risco de atrofia da mucosa (com perda de olfato) e de efeito *rebound* (rinite medicamentosa).¹⁹ Por outro lado, mesmo com a aplicação tópica pode haver absorção sistémica e podem ser observados efeitos da estimulação adrenérgica como hipertensão, insónia, tremores e arritmias.

Em relação aos sintomas oculares, os anti-histamínicos intraoculares parecem ser a terapêutica mais eficaz, com os corticosteroides nasais e os anti-histamínicos orais a terem uma eficácia modesta e semelhante.²¹

Relativamente aos antagonistas dos leucotrienos (ALT), os seus efeitos nos sintomas da rinite alérgica são superiores ao placebo, inferiores aos corticosteroides intranasais e similares comparativamente aos anti-histamínicos orais. Sendo assim, em doentes com rinite alérgica sazonal, as novas revisões da “ARIA” de 2016 sugerem igual eficácia no uso de ALT ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, na rinite alérgica perene, os anti-histamínicos orais são preferíveis aos ALT (uma possível justificação é o facto de se tratar de tratamentos por períodos de tempo mais longos). De referir ainda que alguns ensaios demonstraram que a junção dos ALT com os anti-histamínicos podem ter alguns benefícios, principalmente em doentes com asma concomitante.^{17,22}

O (Quadro 2)²³ sistematiza a eficácia relativa média de cada um dos grupos farmacológicos nos principais sintomas da rinite alérgica.

Quadro 2: Eficácia comparativa dos principais fármacos para o tratamento da rinite alérgica

Characteristic	Oral antihist.	Nasal antihist.	Nasal steroids	Nasal decong.
Rhinorrhoea	++	++	+++	0
Sneezing	++	++	+++	0
Itching	++	++	+++	0
Blockage	+	+	+++	++++
Eye symptoms	++	0	++	0
Onset of action	1 h	15 min	12 h	5–15 min
Duration	12–24 h	6–12 h	12–48 h	3–6 h

+ Marginal effect; ++++ substantial effect

4) Imunoterapia Específica

Para além da terapêutica farmacológica existe também a imunoterapia específica (vacinas antialérgicas). A imunoterapia específica tem como objetivo modular a resposta imune dos doentes com rinite alérgica e é usada em casos onde a terapêutica farmacológica é ineficaz ou não tolerada pelo doente. A grande diferença para os fármacos é que a imunoterapia é específica para o agente causal e pode ser administrada por duas formas: via subcutânea ou por via sublingual. Na imunoterapia subcutânea o doente recebe o alérgeno em concentrações crescentes até à dose de

manutenção ser atingida, por outro lado, na imunoterapia sublingual, a dose de alérgenos é constante e deve ser administrada entre 12 a 16 semanas antes do início da estação onde o doente costuma ter mais sintomas. Em ambos os casos, a duração do tratamento com uma dose de manutenção tem uma duração de 3 a 5 anos e o efeito persiste após a descontinuação da terapia (pelo menos 3 anos).²⁴ Atualmente é o único tratamento com potencial de cura do doente e com eficácia provada no controle da asma alérgica e da conjuntivite.²⁵ Isto acontece porque as vacinas têm como objetivo a reeducação imunitária através da estimulação de mecanismos reguladores naturais que levam à diminuição da síntese de IgE e de citocinas, diminuindo a inflamação local através da diminuição da migração e sobrevivência de eosinófilos bem como da estabilização celular de mastócitos.

A principal desvantagem da imunoterapia subcutânea é que acarreta riscos de reações sistêmicas (cerca de 0,1%) e, em raríssimos casos, pode causar choques anafiláticos (1 reação por 1 milhão de vacinas).²⁶

5) Corticoterapia tópica intranasal

Apesar da diversidade de terapêuticas farmacológicas disponíveis, os anti-histamínicos orais e os corticoides tópicos nasais são as pedras angulares do tratamento da rinite alérgica. Ainda assim, os corticosteroides nasais são considerados mais eficazes que os anti-histamínicos no alívio de todos os sintomas típicos da rinite alérgica e, em especial, da congestão nasal.^{29,30}

De acordo com as últimas *Guidelines* “ARIA”, os corticosteroides tópicos nasais são assim a primeira linha terapêutica no tratamento da rinite alérgica quando esta é mais grave que “ligeira” e “intermitente”.^{12,27}

Como abordado anteriormente, a rinite alérgica está intimamente relacionada com outras comorbidades, sendo a asma um exemplo paradigmático: até 40% dos doentes com rinite alérgica têm ou irão desenvolver asma.¹⁶ A utilização dos corticosteroides nasais tem, deste modo, um papel importante nesses casos pois podem reduzir as exacerbações da asma nos doentes que apresentem as duas doenças.²⁸

Com a crescente diversidade de produtos disponibilizados pela indústria farmacêutica, torna-se imperativo optar pela melhor solução para cada doente. A área dos corticosteroides tópicos nasais não é exceção e é, deste modo, importante identificar os fatores que possam influenciar na escolha inicial.

Devido ao elevado número de opções terapêuticas, esta revisão baseia-se apenas nos corticosteroides nasais que mais foram alvo de estudos clínicos e ensaios comparativos: Beclometasona; Budesonida; Propionato de Fluticasona; Furoato de Mometasona; Acetonido de Triamcinolona e, mais recentemente, o Furoato de Fluticasona (abordado posteriormente) (*Quadro3*).⁴⁷

Quadro 3: Diferentes tipos de corticosteroides nasais disponíveis no mercado, dosagem e administração

Corticosteroide	Dosagem	Administração
Beclometasona	50 e 100 µg/jato	1-2 Jatos/narina 1-2x/dia
Budesonida	32, 50,64 e 100 µg/jato	1-2 Jatos/narina 1x/dia
Propionato de Fluticasona	50 µg/jato	1-2 Jatos/narina 1x/dia
Furoato de Mometasona	50 µg/jato	1-2 Jatos/narina 1x/dia
Triamcinolona	55 µg/jato	1-2 Jatos/narina 1-2x/dia
Furoato de Fluticasona	27,5 µg/jato	1-2 Jatos/narina 1x/dia

Com exceção do Dipropionato de Beclometasona, todos os fármacos são rapidamente metabolizados no fígado em metabolitos menos ativos com absorção sistémica mínima nas doses recomendadas (não sendo recomendado exceder os 400 µg/dia) ⁴⁷ e, portanto, com efeitos secundários praticamente não valorizáveis.³² Desta forma, esse fármaco não é mais abordado nesta revisão.

De facto, todos os estudos realizados comparando todos estes fármacos chegaram à conclusão que eram seguros, bem-tolerados, sem diferença nos efeitos sistémicos provocados e com eficácia praticamente equivalente.^{32,33,34} A única exceção foi uma descida do cortisol urinário durante a noite em doentes saudáveis tratados com Propionato de Fluticasona em comparação com placebo.³⁵

Num outro estudo foram comparados os efeitos do tratamento com Budesonida (200µg), Furoato de Mometasona (200µg), Acetonido de Triamcinolona (220µg) e placebo nos marcadores de atividade adrenocortical, formação óssea e contagem de glóbulos brancos em 20 doentes com rinite alérgica. Nenhum desses agentes mostraram ter efeitos sistémicos significativos comparados com o placebo.³⁶

Assim, e uma vez que todos estes fármacos não apresentavam diferenças significativas em termos de eficácia e segurança, Mahavedia *et al.*³⁷ decidiu avaliar alguns atributos sensoriais em 120 doentes com rinite alérgica a fazer corticosteroides nasais que pudessem influenciar a adesão terapêutica. Esses atributos foram: “cheiro”, “sabor”, “sabor após administração”, “sensação do *spray* no nariz e na garganta”, “sensação do *spray* escorrer pela parte posterior da garganta” e “sensação do *spray* escorrer para fora do nariz”. As preferências foram medidas em três níveis de intensidade (por exemplo: sem sabor; sabor fraco; sabor forte) (*Quadro 4*).³⁷ Este estudo verificou que o “sabor que fica na boca após a administração” foi o atributo que mais influenciou as preferências dos doentes (28%), seguido do “sabor” (19%), do “escorrer pela parte posterior da garganta” (18%), do “escorrer para fora do nariz” (12%) e, finalmente, do “cheiro do *spray*” (11%).

Quadro 4: Atributos sensoriais e seu nível de intensidade

Attribute	Intensity Level		
	1	2	3
Smell	No smell	Weak smell	Strong smell
Taste	No taste	Weak taste	Strong taste
Aftertaste	No aftertaste	Weak aftertaste	Strong aftertaste
Throat rundown	No spray dripping down throat	Some spray dripping down throat	A lot of spray dripping down throat
Nose runout	No spray running out of nose	Some spray running out of nose	A lot of spray running out of nose
Feel of spray in nose or throat	Moist	Neither moist nor dry	Dry

De forma expectável, as preferências dos doentes variaram inversamente com o aumento dos níveis de intensidade atribuídos a esses atributos sensoriais e, portanto, afetavam negativamente a vontade do doente na adesão terapêutica.

Baseando-se nesses mesmos atributos sensoriais experienciados, outro estudo decidiu comparar as preferências dos doentes com os diferentes fármacos disponíveis no mercado: os resultados mostraram que a Budesonida foi eleita como tendo menos sabor e, no espectro oposto, o Propionato de Fluticasona e o Furoato de Mometasona como aqueles com mais sabor.³⁸

Curiosamente, esses resultados podem ser explicados pela diferença nos excipientes presentes nas formulações comerciais dos diferentes fármacos (*Quadro 5*):³⁸

Quadro 5: Excipientes contidos nas formulações comerciais de BANS (Budesonida); FPNS (Propionato de Fluticasona); MFNS (Furoato de Mometasona) e TANS (Acetonido de Triamcinolona)

Excipient	BANS	FPNS	MFNS	TANS
Microcrystalline cellulose/carboxymethylcellulose sodium	Yes	Yes	Yes	Yes
Sodium citrate	No	No	Yes	No
Phenylethyl alcohol	No	0.25%	0.25%	No
Benzalkonium chloride	No	Yes	Yes	Yes
Citric acid	No	No	Yes	No
Edetate disodium	Yes	No	No	Yes
Dextrose	Yes	Yes	No	Yes
Polysorbate 80	Yes	Yes	Yes	Yes
Glycerin	No	No	Yes	No

Enquanto os ingredientes inertes da Budesonida e do Acetonido de Triamcinolona são muitos semelhantes, o Furoato de Mometasona e o Propionato de Fluticasona contêm na sua composição Álcool Fenetílico – um ingrediente que pode causar várias sensações desagradáveis, como sensação de picadas e queimaduras no nariz.³⁸

Outra característica que difere os corticosteroides nasais entre si, embora com menos influência na decisão do doente, é a sua lipofilicidade.³⁸ Essa característica tem importantes efeitos na farmacodinâmica do produto, nomeadamente na rinite alérgica onde o fármaco tem de atravessar barreiras na mucosa nasal inflamada. De facto, as proteínas embutidas na mucosa nasal tendem a aprisionar fármacos muito lipofílicos (como os corticosteroides) interferindo na sua ação tópica. A escolha de um produto com baixa lipofilicidade pode, desta forma, permitir que o fármaco penetre na mucosa nasal mais facilmente, sendo que a Budesonida e o Acetonido de Triamcinolona são os mais eficazes nesse aspeto devido à sua baixa lipofilicidade (*Quadro 6*).³⁹

Quadro 6: Comparação da potência, da lipofilicidade, volume de distribuição e efeito de primeira passagem nos corticosteroides selecionados

Corticosteroid	Glucocorticoid potency	Lipophilicity	Volume of distribution	First-pass inactivation
Beclomethasone dipropionate/17-monopropionate	Low/intermediate	Intermediate/high	Intermediate	Intermediate
Budesonide	Intermediate	Low	Low	High
Triamcinolone acetonide	Low	Low	Low	Intermediate/high
Fluticasone propionate	High	High	High	Extensive
Mometasone furoate	High	High	Intermediate/high	Extensive

Relativamente ao seu início de ação, existem poucos estudos comparativos entre os vários corticosteroides nasais. No entanto, geralmente os seus efeitos iniciam-se entre 12 e 36 horas comparados com placebo.

Dos quatro corticosteroides abordados, a Budesonida é o que tem maior número de ensaios clínicos e a que se tem maior experiência acumulada na sua utilização.³⁸ Para além disso, a Budesonida é o único corticosteroide nasal que tem classificação de Categoria B nas categorias farmacológicas da gravidez, segundo a FDA.³⁸ Isto significa que, administrado durante a gravidez, não existe evidência que represente risco em humanos. Todos os outros corticosteroides são classificados em categoria C (o risco não pode ser descartado).

Por fim, algumas vantagens e desvantagens dos corticosteroides nasais estão sintetizadas no *Quadro 7*.⁴¹

Quadro 7: Vantagens e desvantagens gerais dos corticosteroides nasais

Vantagens	Desvantagens
Efeito hidratante confortável do líquido do <i>spray</i> nasal	Atributos sensoriais
Eficácia comprovada com o uso continuado	Ausência de indicador de doses disponíveis/quando começa a esvaziar
Bem tolerado e com efeitos secundários mínimos nas doses recomendadas	Pode causar dor, epistáxis e desconforto na aplicação

Desenvolvimento de novos dispositivos de administração de corticosteroides intranasais

Os corticosteroides nasais estão disponíveis no mercado desde 1984 e são a primeira linha terapêutica no tratamento da rinite alérgica quando esta é moderada a grave.^{12,27}

Para isso contribui o facto de serem indolores, terem uma ação tópica rápida no local de atuação, serem eficazes com baixas doses e terem efeitos sistémicos mínimos.⁴² No entanto, vários fatores têm sido importantes limitadores do seu uso, sendo a maior parte relacionados com os dispositivos de administração do fármaco.⁴¹ Assim, a facilidade na utilização dos dispositivos, o conforto na sua

utilização, os atributos sensoriais percebidos, a tolerância e a eficácia clínica são fatores valorizáveis pelos doentes que influenciam a sua adesão e cumprimento terapêutico.³⁷

Devido ao elevado impacto que esta doença pode ter (tanto a nível de custos económicos indirectos como a nível da qualidade de vida dos doentes), o desenvolvimento de novos dispositivos que previnam os sintomas e ao mesmo tempo sejam bem aceites por parte do doente, têm sido alvo de contínua investigação.

O exemplo paradigmático dessa investigação foi o desenvolvimento do novo dispositivo que liberta Furoato de Fluticasona: uma formulação livre de aroma e com um inovador sistema de atuação através de um botão lateral.⁴¹

Os dispositivos de administração de corticosteroides nasais usam, no geral, todos a mesma tecnologia – um mecanismo de bomba mecânica – e comportam várias vantagens e desvantagens (*Quadro 8*).⁴¹ De facto, é importante que a dose administrada pelo dispositivo seja consistente independentemente da pressão e da velocidade aplicada. Além disso, seria também desejável que o dispositivo permitisse ao utilizador conseguir determinar as doses ainda disponíveis de modo a poder gerir a necessidade de reabastecimento. A eficácia de um corticosteroide nasal vai, assim, depender não só do seu perfil farmacológico como também da eficácia do sistema de administração na mucosa nasal.⁴³

Quadro 8: Vantagens e desvantagens gerais dos dispositivos de administração dos corticosteroides nasais

Vantagens	Desvantagens
Simple de usar, sem necessidade de instruções complicadas	O <i>design</i> e o tamanho podem desencorajar doentes a usa-lo, principalmente crianças e idosos
Permitem administração sem dor	Tamanho grande do bocal de saída do <i>spray</i>
Permitem administração diretamente na mucosa nasal	Diferentes velocidades e pressões aplicadas ao premir o dispositivo podem causar administrações inconsistentes

Vários questionários foram realizados pela empresa que comercializa o novo dispositivo de Furoato de Fluticasona antes do desenvolvimento do seu inovador produto final. Segundo os dados em arquivo desta empresa, os questionários indicaram que as principais queixas dos utilizadores dos dispositivos de administração de corticosteroides nasais eram devido a: dificuldades no manuseio dos dispositivos (principalmente em crianças e idosos), o bocal de libertação ser muito longo e rígido (o que resulta em desconforto) e o dispositivo ser muito volumoso.⁴¹

Ainda nos mesmos inquéritos, foi pedido a doentes e médicos que sugerissem potenciais melhorias para tornar os dispositivos mais atrativos. O principal feedback foi que o tratamento seria mais apelativo se o sistema de administração do fármaco na mucosa nasal não fosse percebido de forma tão invasiva e se o *spray* libertasse o produto de uma forma suave e sem aroma ou sabor.⁴¹

Desta forma, a mesma empresa, desenvolveu o Furoato de Fluticasona (FF). Este fármaco caracteriza-se por um ser um corticosteroide potente, com afinidade para os seus recetores melhorada, bem tolerado, com baixa biodisponibilidade sistémica e com eficácia de 24h comprovada no tratamento dos sintomas nasais e oculares em adultos e adolescentes.⁴⁴ O efeito adverso mais comum são as epistáxis, no entanto, são consistentes com o reportado com outros corticosteroides nasais.

A característica inovadora do produto desta empresa, além do princípio ativo, foi sem dúvida o seu dispositivo de administração. Para chegar à fórmula final foram precisos dois anos de ensaios clínicos onde foram experimentadas várias hipóteses (sistema de atuação através de compressão de botões bilaterais; através de um botão lateral com tampa removível; botão lateral com tampa articulada; botão lateral com tampa rotativa; e em forma de caneta com tampa removível) e testadas entre voluntários que os avaliavam entre 1 e 4 (sendo o 1 o mais preferido). Desta forma, o novo dispositivo de administração de Furoato de Fluticasona foi desenhado e desenvolvido consistindo num sistema de recipiente fechado, formado por uma garrafa equipada por uma bomba de medição e inserido num dispositivo externo que contém uma tampa e um botão lateral de premir (alavanca).

As principais características deste novo sistema inovador estão sistematizados na *Figura 4* e no *Quadro 9*.⁴¹



Figura 4: Sistema inovador de administração de Furoato de Fluticasona

Quadro 9: Principais características do dispositivo de administração de Furoato de Fluticasona

Características	Potenciais benefícios para o doente
<i>Design</i> Ergonómico (visual mais atraente, menos volumoso)	Doentes sentem-se mais confortáveis a usá-lo, facilmente portátil e permite uso discreto
Administra a mesma dose (27,5 µg) após a mínima força de atuação do doente	Permite entrega precisa e consistente em cada administração
Selo de encerramento flexível	Evita necessidade de premir o sistema antes de cada utilização e reduz o desperdício do produto
Botão de aperto contornado	Elimina necessidade de colocar os dedos na base do bocal permitindo que este seja mais curto (logo mais confortável)
Sistema de atuação por botão lateral	Fácil de usar por terceiros e assegura que o bocal esteja dentro das narinas durante administração
Mostrador/Janela indicador de dose	Ajuda utilizador a determinar quando é necessário reabastecer
Formulação sem adição álcool espessada com celulose microcristalina	Previne queimaduras na cavidade nasal e elimina o sabor que fica após a administração

Enquanto os dispositivos originais tinham como principal objetivo apenas a necessidade do fármaco ser administrado dentro da cavidade nasal, os novos dispositivos mostraram que o *design* ergonómico e as características voltadas para o conforto do doente são fundamentais para a adesão e cumprimento contínuo do tratamento.

Apesar de todos estes avanços significativos, os dispositivos devem continuar a ser aperfeiçoados para serem mais eficazes, serem menos dispendiosos e melhorarem a gestão global da doença. Assim, no futuro, os dispositivos poderiam incluir características como:⁴¹

- Uma sinalização para assegurar ao doente que o dispositivo está posicionado corretamente para uma administração precisa do *spray* na mucosa nasal (particularmente útil em doentes jovens e idosos).
- Um contador de doses (com contagem decrescente) que informasse do número de doses disponíveis (ajudaria e evitar desperdício de medicação).
- Um mecanismo que permitisse administrar doses diferentes, consoante as suas necessidades, com o mesmo dispositivo.

Conclusão

Existe evidência que a rinite alérgica está a aumentar de prevalência e o seu impacto, tanto a nível individual como na sociedade, é significativo.

Apesar dos sintomas clínicos serem manifestamente limitantes na vida dos doentes, continua a ser uma doença pouco valorizada e subtratada. Atualmente existem já inúmeras terapêuticas disponíveis sendo que a corticoterapia tópica nasal terá sempre o seu lugar de destaque por ser o mais eficaz no tratamento dos sintomas cardinais da doença.^{29,30}

Esta revisão comparou os corticosteroides mais usados e, por isso, mais alvo de ensaios clínicos na literatura disponível. Todos, exceto o Acetonido de Triamcinolona (descontinuado em Portugal), podem ser encontrados nas farmácias portuguesas.⁴⁶

Concluiu-se que todos estes fármacos são semelhantes em termos de eficácia e de efeitos adversos, com especial destaque para o inovador Furoato de Fluticasona, sendo as preferências dos doentes experiências subjetivas e baseadas em atributos sensoriais experienciados durante as suas administrações.³⁷

Com esta revisão abordou-se também como uma mudança no *design* do dispositivo de administração do produto pode ter influência na adesão e na aceitação por parte do doente em cumprir o tratamento que, sendo uma doença crónica, importa que seja feito de uma forma continuada.⁴¹

Duas das principais limitações que podem ser apontadas aos estudos são o baixo número de voluntários e a experiência idiossincrática da utilização dos dispositivos por parte de cada doente.

Gostava por último de referir que, embora muito prevalente, esta temática é frequentemente minimizada e até esquecida ao longo da aprendizagem dos estudantes e dos médicos. Apesar dos avanços já alcançados, cada vez mais se pode ambicionar por novas investigações e pesquisas de dispositivos que se tornem ainda mais eficazes.

Agradecimentos

Ao Professor Óscar Dias, por toda a motivação transmitida e oportunidade de realizar este trabalho na área de Otorrinolaringologia.

Aos meus familiares, sempre presentes.

Aos amigos e colegas que me acompanharam estes anos.

Referências Bibliográficas

1 - Todo-Bom, A., Loureiro, C., Almeida, M. M., Nunes, C., Delgado, L., Castel-Branco, G. and Bousquet, J. (2007), Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy*, 62: 1038–1043.

2-D'Amato G, Spiekma F, Liccardi G et al. EAACI position paper: pollenrelated allergy in Europe. *Allergy* 1998;53:567–578.

3-Hadley, J. A., M. J. Derebery, and B. F. Marple. "Comorbidities and allergic rhinitis: not just a runny nose." *The Journal of family practice* 61.2 Suppl (2012): S11-5

4-Brožek, Jan L., et al. "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126.3 (2010): 466-476.

5-Hoyte, Flavia CL, et al. "Recommendations for the pharmacologic management of allergic rhinitis." *Allergy and Asthma Proceedings*. Vol. 35. No. 3. OceanSide Publications, Inc, 2014.

6-International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(Suppl. 19):1–34.

7-Fokkens, Wytse J. "Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis." *Current allergy and asthma reports* 2.3 (2002): 203-209.

8-Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):S147–S334.

9-Turner, Paul J., and Andrew S. Kemp. "Allergic rhinitis in children." *Journal of paediatrics and child health* 48.4 (2012): 302-310.

- 10-Devenny A, Wassall H, Ninan T, Omran, M, Daud Khan S, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years. *BMJ* 2004;329:489–490
- 11-A Rinite Alérgica e o seu impacto na Asma (ARIA). Guia de Bolso (2001).
- 12-Min, Yang-Gi. "The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis." *Allergy, asthma & immunology research* 2.2 (2010): 65-76.
- 13-Wheatley LM, Togias A. Allergic Rhinitis. *The New England journal of medicine*. 2015;372(5):456-463
- 14-Bousquet, Jean, et al. "Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008." *Allergy* 63.s86 (2008): 8-160.
- 15-Custovic A, et al. *Allergy* 2005;60:1112-5
- 16-Guerra, Stefano, et al. "Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 109.3 (2002): 419-425
- 17- Brożek, Jan L. et al. "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision" *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , Volume 140 , Issue 4 , 950 – 958
- 18-Lee, Todd A., and A. Simon Pickard. "Meta-Analysis of Azelastine Nasal Spray for the Treatment of Allergic Rhinitis." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 27.6 (2007): 852-859
- 19-Graf, P., and J-E. Juto. "Correlation between objective nasal mucosal swelling and estimated stuffiness during long-term use of vasoconstrictors." *ORL* 56.6 (1994): 334-339
- 20-Benninger, Michael, et al. "Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 104.1 (2010): 13-29

- 21-Bielory, Leonard. "Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis." *Current allergy and asthma reports* 10.2 (2010): 122-134.
- 22-Rodrigo, Gustavo J., and Anahi Yáñez. "The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 96.6 (2006): 779-786.
- 23-Van Cauwenberge, P. "Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)." *Clinical Otolaryngology* 26.4 (2001): 340-341
- 24-Durham, Stephen R., et al. "Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy." *New England Journal of Medicine* 341.7 (1999): 468-475.
- 25-Lin, Sandra Y., et al. "Allergen-specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and/or asthma: comparative effectiveness review." (2013)
- 26-Epstein, Tolly G., et al. "AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2.2 (2014): 161-167
- 27-Mullol, Joaquim, Claus Bachert, and Jean Bousquet. "Management of persistent allergic rhinitis: evidence-based treatment with levocetirizine." *Therapeutics and clinical risk management* 1.4 (2005): 265
- 28-Canonica, G. W., and E. Compalati. "Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies." *Clinical & Experimental Immunology* 158.3 (2009): 260-271.
- 29- Yáñez, Anahí, and Gustavo J. Rodrigo. "Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 89.5 (2002): 479-484.
- 30-Weiner, John M., Michael J. Abramson, and Robert M. Puy. "Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials." *Bmj* 317.7173 (1998): 1624-1629.

31-www.aaaai.org/conditions-and-treatments/treatments/drug-guide/nasal-medication (adaptado).
Acedido a 07/10/17

32-LaForce, Craig. "Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis." *Journal of allergy and clinical immunology* 103.3 (1999): S388-S394

33-Nielsen, Lars Peter, Niels Mygind, and Ronald Dahl. "Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis." *Drugs* 61.11 (2001): 1563-1579

34-Corren, Jonathan. "Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare?" *Journal of allergy and clinical immunology* 104.4 (1999): s144-s149

35-Wilson, Andrew M., Lesley C. McFarlane, and Brian J. Lipworth. "Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal –axis activity." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 101.4 (1998): 470-474

36-Wilson, Andrew M., et al. "Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis." *Journal of allergy and clinical immunology* 102.4 (1998): 598-604

37-Mahadevia, Parthiv J., et al. "Patient preferences for sensory attributes of intranasal corticosteroids and willingness to adhere to prescribed therapy for allergic rhinitis: a conjoint analysis." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 93.4 (2004): 345-350

38-Herman, Howard. "Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost." *American journal of rhinology* 21.1 (2007): 70-79

39-Lipworth, Brian J., and Catherine M. Jackson. "Safety of inhaled and intranasal corticosteroids." *Drug Safety* 23.1 (2000): 11-33

40-Rosenblut, A., et al. "Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis." *Allergy* 62.9 (2007): 1071-1077

- 41-Berger, William E., James W. Godfrey, and Anna L. Slater. "Intranasal corticosteroids: the development of a drug delivery device for fluticasone furoate as a potential step toward improved compliance." *Expert opinion on drug delivery* 4.6 (2007): 689-701
- 42-Agarwal, Varsha, and B. Mishra. "Recent trends in drug delivery systems: intranasal drug delivery." (1999)
- 43-Aggarwal, R., A. Cardozo, and J. J. Homer. "The assessment of topical nasal drug distribution." *Clinical Otolaryngology* 29.3 (2004): 201-205
- 44-Salter, Mark, et al. "Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease." *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 293.3 (2007): L660-L667
- 45-Cervin, Anders, and Morgan Andersson. "Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes." *Rhinology*36.3 (1998): 128-32
- 46-http://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/indice_dci.php?tabela=spr. Acedido a 01/03/18
- 47-www.aborlccf.org.br/consensos/Consenso_sobre_Rinite-SP-2014-08.pdf. Acedido a 05/03/18