

Rinite alérgica: Novos glucocorticoides tópicos nasais

LUÍSA LOPES*

A Rinite Alérgica (RA) é uma das patologias mais frequentes afectando cerca de 10% das crianças e 20% dos adultos jovens.¹

É definida como uma inflamação da mucosa nasal e caracterizada pelos seguintes sintomas: espirros em salva, rinorreia serosa, prurido nasal e obstrução nasal. É habitualmente acompanhada por sintomatologia ocular e da orofaringe.

A classificação da rinite segundo o Grupo Internacional de Consenso para o diagnóstico e tratamento da rinite consta do quadro I,² sendo os tipos patológicos mais frequentemente encontrados na prática clínica a rinite alérgica sazonal, a perene e perene não alérgica.

<p>Rinite Alérgica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sazonal - Perene
<p>Rinite Infecçiosa</p> <ul style="list-style-type: none"> - aguda - crónica <ul style="list-style-type: none"> - específica - não específica
<p>Outras formas de rinite</p> <ul style="list-style-type: none"> - idiopática - rinite não alérgica com síndrome eosinofílica (NARES) - ocupacional - hormonal - induzida por fármacos - irritante - induzida por alimentos - emocional - atrofica

Quadro I - Classificação da Rinite

Do ponto de vista fisiopatológico a RA resulta de uma resposta inflamatória do epitélio e submucosa aos alérgenos

inalados.³ Está associada a intensa infiltração celular tendo estudos imunohistológicos mostrado que os infiltrados inflamatórios consistem de linfócitos T CD4+, células mononucleadas, neutrófilos e, particularmente, eosinófilos, os quais através da libertação de mediadores citotóxicos, tais como a Proteína Básica Major (MPB) causam lesão tecidual.⁴

Estudos comparativos entre a mucosa nasal de indivíduos saudáveis com os que sofrem de RA revelaram que nestes existem diferentes graus de metaplasia escamosa e eosinofilia de epitélio e tecido subepitelial.⁵

Assim, tendo em mente as alterações fisiopatológicas da RA e muito especialmente todo o seu processo inflamatório que desde os anos 80 surgiram os glucocorticóides intranasais, os quais são considerados hoje em dia como terapêutica de primeira linha no controle dos sintomas clínicos desta patologia.

Estes tipos de fármacos são altamente eficazes na redução dos espirros, rinorreia, prurido e obstrução nasal quer na RA perene quer sazonal e mesmo na sua profilaxia.⁶

MAS COMO ACTUAM OS GLUCOCORTICÓIDES TÓPICOS NASAIS?

A base celular para a eficácia dos glucocorticóides intranasais resulta da sua habilidade para diminuir o recrutamento das células inflamatórias e inibir a produção de citocinas. A regulação mediada por estes glucocorticóides na resposta imune ocorre via a interacção entre estes fármacos e os receptores glucocorticóides (GR) existentes nas células.⁷

Eles modulam os mecanismos humorais e celulares envolvidos na resposta inflamatória, por regulação da síntese proteica ao nível do gene.

Os glucocorticóides tópicos afectam tanto as respostas precoces como tardias aos alérgenos.

Na fase precoce da resposta inflamatória aqueles agentes inibem a libertação de interleuquinas, Factor de Necrose Tumoral alfa e interferão na sequência de activação dos macrófagos. Durante a fase tardia, os glucocorticóides inibem a libertação das interleuquinas e outras citocinas das células T, bloqueando assim o fluxo de

* Hospital de Santa Luzia de Elvas

eosinófilos e outras células. Os glucocorticóides inibem também a síntese dos leucotrienos o que reduz a permeabilidade vascular e a adesão dos leucócitos à parede do vaso.⁵

BUDESONIDO, PROPIONATO DE FLUTICASONA, FUROATO DE MOMETASONA.

Embora todos os glucocorticóides tópicos nasais existentes no mercado tenham o mesmo tipo de acção, estudos comparativos realizados “*in vitro*” têm demonstrado diferenças entre eles nas afinidades para os receptores GR e potência de acção. Assim, constatou-se que o Furoato de Mometasona (FM) é o que possui mais alta afinidade para os receptores GR seguido da propionato de fluticasona (PF) e budesonido (B).

Estudos comparando os efeitos na inibição da produção de citocinas, libertação de histamina e outros mediadores demonstraram que o FM e o PF são os mais potentes glucocorticóides tópicos, seguidos do budesonido.

Do ponto de vista clínico os estudos realizados não têm revelado diferenças significativas em termos de eficácia, isto é, no controle dos sintomas para os diferentes glucocorticóides tópicos nasais, quer na RA perene quer mesmo na profilaxia da RA sazonal,^{8,9 e 10} facto pelo qual a utilização dos mesmos está dependente, da aderência do doente à terapêutica, de uma boa aplicação nasal nas doses recomendadas e do custo/benefício dos mesmos.

Uma meta-análise de 16 ensaios clínicos (2.267 doentes) onde foram comparados os efeitos dos glucocorticóides intranasais vs antihistamínicos orais no controle dos sintomas de RA, revelou que os glucocorticóides intranasais eram significativamente mais eficazes.¹¹

DOSE TERAPÊUTICA DOS GLUCOCORTICÓIDES NASAIS, BIODISPONIBILIDADE E SEU METABOLISMO

No quadro II constam as doses terapêuticas habitualmente utilizadas na RA quer no adulto quer na criança.

Fármaco	Dose Adulto	Resposta à Terap.		Biodisponi- bilidade	Metabolismo	Excreção	Dose criança
		Início Melhor Sint.	Máximo efeito				
Budesonido (B)	400mg/d	24h	2 sem	20% plasma	hepático	Renal 60% Bilis: mínim Leite: seguro	< 12 anos: 100mg/d
Furoato de Mometasona (FM)	200mg/d	24 h	1-2 sem	Não detectado	hepático	Renal: mínimo Leite: desconh.	> 3 anos; 100mg/d
P. Fluticasona (PF)	200mg/d	24 h	1-2 sem	Não detectado	hepático	renal < 5% leite: desconh	> 4 anos; 100mg/d

Quadro II - Doses terapêuticas no adulto e criança, biodisponibilidade, metabolismo e excreção do Budesonido, Furoato de Mometasona e Propionato de Fluticasona

Todos os fármacos têm metabolismo hepático e excreção renal embora esta seja mínima para o FM e PF, pois grande parte do produto inalado por estas formas terapêuticas não ser detectado a nível plasmático.

REACÇÕES ADVERSAS

Efeitos locais:

A incidência dos efeitos adversos locais em doentes tratados com os novos glucocorticóides tópicos nasais é baixa. (Quadro III)

	BU	PF	FM
Sinusite Aguda	2%	3%	5%
Sensação de queimadura nasal	1%	2,4%	2%
Irritação nasal	1%	2%	2%
Faringite	1%	6%	4%
Epistaxis	10%	12%	8%

*Quadro III - Principais efeitos locais provocados pelos glucocorticóides nasais
Prod Info Flonase (r) 1997; Prod Info Pulmicort 1999;
Prod Info Nasomet 1999*

A ocorrência de epistaxis em estudos comparativos directos revelaram que o FM é o que provoca menor incidência de hemorragia nasal embora a maioria destes episódios sejam auto limitados e de curta duração para os diferentes tópicos nasais.

Quanto aos efeitos adversos sobre o epitélio nasal, avaliações quantitativas e qualitativas de biópsias nasais de doentes tratados não revelaram alterações tróficas do epitélio nasal. Pelo contrário observou-se uma maior percentagem de epitélio colunar normal intacto, sendo estratificado e ciliado, assim como uma redução significativa dos eosinófilos no infiltrado inflamatório sub-epitelial.

EFETOS SISTÉMICOS

Efeito no eixo hipotálamo - hipófise suprarrenal (HHS)

Não estão descritos casos de supressão do eixo HHS nos adultos.

Estudos realizados em crianças revelaram que o dipropionato de beclometasona intra-nasal quando administrado durante um ano leva a um atraso do crescimento sem que haja supressão basal da concentração do cortisol ou alteração na resposta à estimulação com cosintropina.¹²

Porque o efeito sob o crescimento na criança é desconhecido a FDA aconselha o uso deste tipo de glucocorticoide em casos dependentes da severidade da doença e a monitorização periódica durante o tratamento.¹²

Quanto aos novos tópicos nasais não se constatou nos vários estudos realizados em crianças entre os 5 e 11 anos de idade que o FM PF e o B levasse alterações da concentração do cortisol plasmático, quando usado nas doses apropriadas.¹³

EFETOS OCULARES E NO METABOLISMO ÓSSEO

Não estão descritos efeitos adversos oculares com os novos glucocorticóides tópicos nasais.

Em conclusão deve-se realçar que os **glucocorticóides nasais são considerados terapêutica de primeira linha na Rinite Alérgica.**

Quando comparados com os antihistamínicos, descongestionantes nasais e estabilizador dos mastócitos eles apresentam os seguintes efeitos positivos:

- * suprimem as reacções alérgicas na fase tardia e atenuam as da fase precoce;
- * são tão eficazes como os corticóides orais;
- * reduzem os sintomas nasais;
- * os doentes preferem os glucocorticóides intra-nasais a outros tipos de terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel, Sc, Clinical aspects. In: Mygind N, Naclerio RM, eds. Allergic and Non Allergic Rhinitis, Copenhagen, Denmark: Munksgaard; 1993; 174-183;
2. Lund Vj, Aaronson D, Bousquet J et al. Internacional Consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994; 49 (Suppl19): 1-34;
3. Varney Va, Jacobson Mr, Sudderick RM et al. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen - induced rhinitis - Identification of activated T lymphocytes eosinophils and neutrophils. *Am. Rev. Respir, Dis* 1992; 146: 170-6;
4. Gleich G, Flavahan N, Fuhisawa T, Vanhoutte P. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: a model for bronchial hiperreactivity. *J. Allergy Clin. Immunol* 1998; 81: 776-81;
5. Lim Mc, Taylor Rm, Nacterio RM, The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 151: 136-44;
6. Myging N. Glucocorticoids and rhinitis. *Allergy* 1993; 48: 476-90;
7. Smith Cl, Kreutner W. In Glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneim Forch, Drug Res* 1998; 48: 956-968;
8. Bronsky Ea, Aaronson Dw, Berkowitz RB et al. Dose vanging study of mometasone furoate (Nasonex (r)) in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 51-56;
9. Mandl M, Nolop K & Lutsky Bn et al: Comparison of once daily mometasone furoate and fluticasone propionate aqueous nasal sprys for the treatment of perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 237-245;
10. Meltzer Eo, Jalowayski Aa, Orgel Há et al: Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J. Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 39-49;
11. Weiner Jm, Abramson Mj & Puy RM: Intra nasal corticosteroids versus oral H, receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review randomised controlled trials. *BMY* 1998; 317: 1624-1629;
12. Skoner Pd, Rachelefsky Gs et al. Detection of growth supression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105 (2): 1-7;
13. Ngamphaiboon J, Tnepchatri A, Chatchate P et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 479-484.