

Corticosteroides intranasais

Intranasal corticosteroids

Herberto José Chong Neto¹, Cristine Secco Rosário², Nelson Augusto Rosário³

Resumo

Objetivo: Revisar as características farmacológicas dos corticosteroides tópicos nasais (CI) e suas implicações clínicas e terapêuticas.

Método: Revisão da literatura sobre os CI disponíveis comercialmente, como: acetato de triancinolona, budesonida, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona e furoato de fluticasona. Foram avaliados dados sobre indicações, formulações, farmacocinética, eventos adversos, comparação com outros tratamentos, eficácia em sintomas nasais e extra-nasais, qualidade de vida e o uso na população pediátrica.

Resultados: CI são eficazes no tratamento da rinite alérgica, rinossinite e pólipos nasais. Os ésteres propionato e o furoato são mais lipofílicos e com maior absorção na mucosa nasal. CI são auxiliares no controle da asma e na melhora da qualidade de vida. O furoato de mometasona, furoato de fluticasona, acetato de triancinolona e a ciclesonida podem ser utilizados em crianças a partir de dois anos de idade.

Conclusões: CI é a classe farmacológica mais efetiva para o tratamento da rinite alérgica, com, bom perfil de segurança, inclusive na população pediátrica.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(2):51-57: Corticosteroides intranasais, rinite alérgica, qualidade de vida, crianças.

Abstract

Objective: To review pharmacologic profile, clinical and therapeutic implications of topical intranasal corticosteroids (CI).

Methods: The available literature was searched on CI such as triamcinolone acetonide, budesonide, beclomethasone dipropionate, ciclesonide, fluticasone propionate, mometasone furoate and fluticasone furoate. Data on clinical indications, formulations, pharmacokinetic, adverse events, comparison with other drugs, nasal and extra-nasal symptoms efficacy, quality of life and pediatric use were discussed.

Results: Intranasal corticosteroids are effective treatment for allergic rhinitis, rhinosinusitis and nasal polyposis. The ester propionate and furoate are more lipophilic with better absorption on nasal mucosa. Additionally, CI may help to control asthma and improve quality of life. Mometasone furoate, fluticasone furoate, triamcinolone acetonide and ciclesonide can be used in children older than 2 years.

Conclusions: Intranasal corticosteroids are the most effective drugs to treat allergic rhinitis and have a good safety profile, including for pediatric population.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(2):51-57: Allergic rhinitis, children, intranasal corticosteroids, quality of life.

Introdução

Rinite é a inflamação da mucosa de revestimento nasal, caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes sintomas: congestão nasal, rinorreia, espirros, prurido e hiposmia reversível espontaneamente ou com tratamento¹. A rinite alérgica (RA) encontra-se entre as doenças mais prevalentes da atualidade com expressivo impacto na saúde pública e na qualidade de vida dos pacientes. Como a RA é por um processo inflamatório da mucosa nasal, o tratamento baseia-se principalmente em fármacos com propriedades anti-inflamatórias, como os corticosteroides tópicos intranasais (CI). Esses medicamentos também são o tratamento de escolha na rinite não alérgica, além de serem utilizados

na rinossinite, pólipos nasais e no controle de sintomas oculares e da asma se esta estiver associada.

O International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III envolveu mais de um milhão de crianças escolares e adolescentes em noventa e oito países e demonstrou por questionário escrito que sintomas recentes de rinoconjuntivite estiveram presentes de 4,2% a 12,7% em pré-escolares e de 1% a 45,1% em adolescentes, com grandes variações entre os centros participantes². No Brasil, com a participação de mais de oitenta mil crianças, a variação da prevalência de sintomas de rinoconjuntivite foi de 10,3% a 17,4% entre os pré-escolares de 8,3% a 28,5% entre os

1. Pós-doutorando em Saúde da Criança e do Adolescente, Pesquisador associado do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR).

2. Acadêmica de Medicina, Universidade Positivo, Paraná.

3. Professor Titular de Pediatria, Chefe do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR).

adolescentes, com maior predomínio nos centros das regiões norte e nordeste do país³.

Corticosteroides sistêmicos foram desenvolvidos na década de 50 e mostraram-se efetivos para tratar rinite alérgica, porém ofereciam alto risco de toxicidade sistêmica em longo prazo⁵. Em 1972 foi publicada pela primeira vez a eficácia da beclometasona em aerossol pressurizado sem aparente evidência de toxicidade sistêmica⁶. Nos últimos anos desenvolveram-se moléculas com menor biodisponibilidade e melhor perfil de segurança. Atualmente estão disponíveis comercialmente no Brasil sete componentes: acetono de triancinolona, budesonida, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona e furoato de fluticasona. Todos os corticosteroides disponíveis reduzem o processo inflamatório da RA⁴.

Potência medida pela relativa afinidade ao receptor de glicocorticoide é maior para os furoatos de mometasona e fluticasona, e as menores biodisponibilidades conferidas à ciclesonida e ao furoato de mometasona⁷.

Corticosteroides apresentam mínimos efeitos adversos locais, sem ação sobre o eixo hipófise-pituitária-adrenal e sem comprometer o crescimento em crianças⁴.

Uma vantagem dos CI consiste na aplicação local de altas concentrações da droga, atingindo os receptores da mucosa nasal e minimizando os efeitos sistêmicos⁴. Além disso, alguns medicamentos não são adequadamente absorvidos por via oral e outros podem apresentar efeitos sistêmicos quando administrados *per os*. Quando aplicado por via intranasal, a ação da droga geralmente é mais rápida.

A aplicação de questionários padronizados permite verificar melhora na qualidade de vida com o uso de CI, tanto na rinite intermitente quanto na rinite persistente^{8,9-14}.

Em crianças, CI não foram devidamente avaliados abaixo de 2 anos, porém meta-análise publicada pela Cochrane têm demonstrado eficácia em crianças maiores com rinite persistente e intermitente¹⁵.

Indicações dos corticosteroides intranasais (CI)

De acordo com o ARIA 2008, os CI estão indicados no tratamento da RA, intermitente ou persistente, e nas rinites não alérgicas. Constituem a única classe farmacológica que promove melhora significativa de todos os sintomas, como prurido, espirros, coriza e congestão nasal⁴. Baseado nos dados disponíveis atualmente, não há evidência de que qualquer CI seja superior aos outros no alívio dos sintomas^{16,17}.

Recomenda-se a dose equivalente a 300-400 µg diários de beclometasona. No caso de sintomas persistentes leves, recomenda-se dose equivalente a 100-200 µg diários de beclometasona. A dose pode ser aumentada se não houver melhora dos sintomas em 2 a 4 semanas⁴.

Formulações: estrutura e componentes

A estrutura do cortisol e de outros glicocorticoides, comumente usados via nasal, são mostradas na Figura 1. O cortisol tem 4 anéis e 21 átomos de carbono. A presença de duplas ligações no anel A e o grupo cetona no carbono 3, são essenciais para a atividade glicocorticoide e anti-

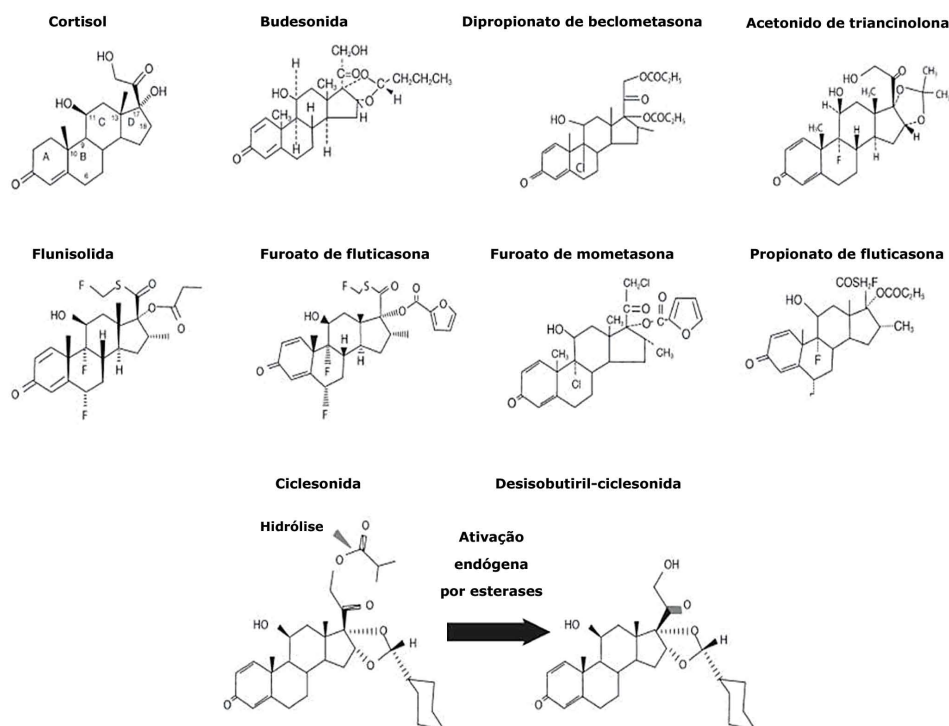


Figura 1 - Estrutura química dos corticosteroides nasais
Modificado de Derendorf H, Meltzer EO⁷

inflamatória. A adição de uma dupla ligação nos carbonos 1-2, como é visto com a prednisona, a prednisolona, a metilprednisolona e a dexametasona, aumenta a atividade glicocorticoide em relação à atividade mineralocorticoide. No anel B, a adição do grupo 9 α -flúor, como na dexametasona, betametasona e triancinolona, aumenta tanto a atividade glicocorticoide como mineralocorticoide. No anel C, a presença de um grupo hidroxila no carbono-11, é essencial para a atividade glicocorticoide e anti-inflamatória, mas não mineralocorticoide. Os esteroides com grupo cetona no carbono-11 devem ser convertidos para hidroxila para ter atividade glicocorticoide (cortisona e prednisona). No anel D, a adição de um radical metil no carbono-16 elimina a atividade mineralocorticoide, como ocorre com a dexametasona. Alterações estruturais utilizadas com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais consistem em obter 16 α , 17 α acetil, 17 α e 21 α ésteres derivados como budesonida e beclometasona, que são rapidamente metabolizados após absorção, diminuindo os efeitos colaterais. As variações nestas posições são os fatores que diferenciam as moléculas e aumentam sua potência tópica. Outras modificações têm melhorado a atividade de alguns corticosteroides. O grupo 21-cloro-17 (2'-furoato) na estrutura do furoato de mometasona aumenta a atividade anti-inflamatória, enquanto o cloreto na posição 21 traz benefício em aumentar a resistência à degradação por esterases. Esses glicocorticoides têm alta afinidade pelo receptor do corticoide e elevada ação tópica⁷.

Farmacocinética e farmacodinâmica

Concentração e disposição no sítio receptor, bem como potencial de atingir a circulação sistêmica são determinadas pelas propriedades farmacocinéticas dos CI. Como o objetivo do tratamento é manter a droga no local de ação o maior tempo possível, limitando as quantidades liberadas na circulação sistêmica, as características farmacocinéticas de interesse são lipofilicidade e biodisponibilidade sistêmica. O peso molecular não discrimina as diferentes formulações de CI, pois todos os agentes têm peso molecular < 1.000 kDa. A propriedade intrínseca da droga em se dissolver em gordura (ser lipofílica) também não é um fator que diferencia as formulações de CI.

Os glicocorticosteroides penetram facilmente a membrana celular e iniciam sua ação pela fixação ao receptor citoplasmático nas células alvo. O receptor ativado pode interagir com a zona de regulação de determinados genes, induzindo ou inibindo a transcrição dos mesmos. A ação anti-inflamatória resulta, sobretudo, da interação do receptor de glicocorticoide ativado com os fatores de transcrição NF- κ B (fator nuclear kappa B) e AP-1 (proteína de ativação 1), a qual leva à inibição da expressão de moléculas pró-inflamatórias.

Os componentes com maior lipofilicidade são absorvidos mais rapidamente e mantidos por maior tempo no tecido nasal, com consequente exposição maior ao receptor de glicocorticoide¹⁶. Por outro lado, por serem menos solúveis em água estão sujeitos a maior eliminação pelo *clearance* mucociliar do epitélio nasal. A adição de grupos de cadeias

laterais lipofílicas facilita a passagem pelos fosfolipídios da membrana celular para o interior do citoplasma, onde irão interagir com os receptores de glicocorticoide¹⁸. Isto pode contribuir para o acúmulo da droga em outros tecidos, promovendo efeitos indesejáveis. A combinação ideal seria incluir alto grau de lipofilicidade à baixa absorção sistêmica e rápida eliminação.

A solubilidade encontrada com as drogas disponíveis é Furoato de mometasona > ciclesonida/des-ciclesonida > propionato de fluticasona > dipropionato de beclometasona > budesonida > acetono de triancinolona^{16,18}. A potência dos CI é avaliada utilizando-se a ação vasoconstritora local ou por experimentos estáticos *in vitro* como por exemplo, inibição de secreção de citocinas ou da secreção de histamina por anti-IgE, ou da sobrevivência de eosinófilos estimulados por IL-5. Estes efeitos *in vitro* não se relacionam à potência de sua ação anti-inflamatória *in vivo* no tratamento da rinite alérgica. Outros fatores além da potência *in vitro* determinam a potência real em estudos clínicos. Como os receptores de glicocorticoides se distribuem globalmente pelos tecidos, seria possível que as formulações de maior potência se acompanhassem de efeitos adversos sistêmicos especialmente por menor índice terapêutico, como na doença alérgica de menor gravidade¹⁹.

A absorção sistêmica e a biodisponibilidade de um CI se dá pela absorção direta na mucosa nasal ou pela absorção oral do material deglutido. Parte da droga administrada no nariz será rapidamente deglutida e disponibilizada para absorção no trato gastrointestinal. Grande quantidade será metabolizada pelo efeito de primeira passagem no fígado, porém isto não ocorre com a droga absorvida no tecido nasal, e parte vai para circulação sistêmica²⁰⁻²². Dos componentes mais antigos, como beclometasona, triancinolona e budesonida, de um terço a metade da dose administrada atingirá a circulação sistêmica. Os mais recentes são mais lipofílicos e eliminados rapidamente pela primeira passagem no fígado, contribuindo para a baixa absorção sistêmica. A afinidade relativa de ligação ao receptor é uma característica farmacodinâmica relacionada à potência *in vitro*, mas os dados são variados e dependem fortemente de variáveis dos experimentos, como modelos, métodos, tecido analisado, etc. CI são produtos anti-inflamatórios potentes, cuja eficácia depende do tempo prolongado de contato com a mucosa nasal, ligação ao receptor citoplasmático de glicocorticoides e interferência na ativação ou repressão de genes. Alta afinidade pelo receptor serve para comparar *in vitro* diferentes formulações, mas não se traduz em eficácia clínica superior. O potencial de efeitos colaterais depende das propriedades farmacodinâmicas dos corticosteroides. Os receptores são encontrados em diversos tecidos, como musculoesqueléticos, oculares, vasculares, cutâneos e outros. Uma droga que alcance a circulação sistêmica pode induzir efeitos adversos significativos. Drogas com baixa capacidade de ligação às proteínas circulam livremente e exercem efeito sistêmico.

As características farmacodinâmicas mais importantes são a potência medida por meio de afinidade relativa ao receptor comparado com a dexametasona e sua afinidade ao receptor de glicocorticoide (Tabela 1).

Tabela 1 - Determinantes farmacológicos e farmacocinéticos dos eventos adversos sistêmicos

Fármaco	Biodisponibilidade (%)	Afinidade ao CR*	Meia vida	Potência	Lipofili- cidade	Volume de distribuição	Inativação na 1ª passagem pelo fígado	Potência sistêmica
Triancinolona	46	233	Curta	Baixa	Baixa	Baixo	Intermediária/Alta	Baixa
Beclometasona	44	1345	Intermediária	Baixa/ Intermediária	Intermediária/ Alta	Intermediário	Intermediária	Intermediária
Budesonida	32	855	Curta	Baixa	Baixa	Baixo	Alta	Baixa
Propionato de fluticasona	<1	1775	Longa	Alta	Alta	Alto	Extensa	Alta
Furoato de fluticasona	<0,5	2989	Longa	Alta	Alta	Alto	Extensa	Alta
Ciclesonida	<0,1	1212	Longa	Alta	Intermediária/ Alta	Intermediário/ Alto	Extensa	Alta
Furoato de mometasona	<0,1	2244	Intermediária/ Longa	Alta	Alta	Intermediário/ Alto	Extensa	Alta

GCR = Receptor de glicocorticoide.

* Em relação à dexametasona.

Modificado de Rizzo MC et al.⁶³

Eventos adversos

Diferenças na segurança dos CI são fundamentalmente teóricas, sem evidências científicas. Os eventos adversos são pequenos em número, leves em gravidade e com a mesma incidência quando comparados ao placebo²³⁻²⁸. Os componentes mais novos apresentam elevada potência tópica com baixa biodisponibilidade, com negligente ação sistêmica. Atenção ao eixo hipófise-hipotálamo-adrenal, o crescimento em crianças e efeitos nos olhos não tem demonstrado efeitos colaterais com o uso destes fármacos.

Efeitos colaterais locais dos CI ocorrem entre 5% a 10%, sendo os mais frequentes ressecamento e atrofia da mucosa nasal, irritação, queimação, e epistaxe, que cessam com a interrupção da medicação, e são semelhantes entre os vários produtos²⁹.

O uso de furoato de mometasona por 12 meses não provocou atrofia e metaplasia da mucosa nasal e o uso prolongado de propionato de fluticasona causou metaplasia insignificante em apenas um indivíduo^{30,31}.

Marcadores sensíveis para determinar supressão do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal como dosagem de cortisol urinário de 24 horas e do cortisol sérico após estímulo com hormônio adrenocorticotrófico estão disponíveis, e estudos realizados com diversos CI não comprovam ação sobre o eixo hipófise-hipotálamo-adrenal³². Uma recente revisão, incluindo mais de 20 trabalhos e 6.000 pacientes tratados

com furoato de mometasona não encontrou nenhum efeito no eixo hipotálamo-hipofisário³³.

O tempo de observação e o modo de avaliação do crescimento são fatores importantes e capazes de provocar dificuldades na interpretação dos resultados obtidos. Estudos de longa duração são mais apropriados para identificar ou não interferência sobre o crescimento³². O uso prolongado em doses altas de corticoides via nasal pode causar efeitos sistêmicos. Esteroides nasais em geral são seguros mesmo em tratamento prolongado³⁴. Supressão do crescimento tem sido relatada em alguns estudos com o uso de CI³⁵, mas não corroborados por outros estudos³⁶. Por exemplo, o tratamento da RA em crianças pré-púberes com beclometasona, por um ano, reduziu significativamente o crescimento quando comparado com placebo (5,0 cm *versus* 5,9 cm ao ano). Nesse estudo, a ação da beclometasona foi observada precocemente, após um mês de tratamento, e em todos os grupos etários avaliados³⁷. O mesmo, entretanto, não foi observado em estudos com outros CI, de menor biodisponibilidade sistêmica. Em estudo semelhante, um ano de tratamento com furoato de mometasona não alterou o crescimento de crianças pré-púberes com RA persistente³⁸. O mesmo também já foi observado para o tratamento com propionato de fluticasona e com budesonida^{39,40}.

O risco de hipertensão ocular e catarata subcapsular não aumenta com o uso de CI^{41,42}. Análise retrospectiva no Reino

Unido da incidência de catarata por CI pela base de dados dos atendimentos médicos, não verificou maior incidência quando comparado à população geral⁴³. A pressão ocular manteve-se normal em crianças tratadas com beclometasona e mometasona por períodos prolongados⁴⁴.

Comparação com outros tratamentos para rinite

CI são os fármacos mais efetivos no tratamento de todos os sintomas da RA e não alérgica e agem em todo o processo inflamatório, na fase imediata e tardia, inibindo inclusive os leucotrienos. O início da ação medido por questionário de sintomas varia desde sete horas até três dias.

A ação dos CI é superior à ação de anti-histamínicos tópicos ou orais no tratamento da RA. A combinação de anti-histamínicos orais e antagonistas do receptor de leucotrienos não aumenta a eficácia das drogas isoladas e é menos efetiva do que os CI⁴.

Eficácia em sintomas extra-nasais

O uso de CI para o tratamento da rinite em asmáticos pode promover melhora nos sintomas da asma e em provas de função pulmonar. Aspectos fisiopatológicos de o quanto tratar uma das duas doenças trará benefício na outra ainda se mantém controversos⁴⁵⁻⁴⁷. O benefício maior sobre a asma é observado em pacientes com rinite e asma sazonal por pólen. Estudos em mais 13.000 crianças e 4.000 adultos com asma mostraram que o uso associado de CI reduz o risco de hospitalizações e a gravidade da asma^{48,49}.

Meta-análise com 1.943 indivíduos tratados com CI por 15 a 21 dias para sinusite aguda concluiu que embora as evidências sejam limitadas, sustentam seu uso isolado ou mesmo associado a antibióticos⁵⁰.

Crianças com hipertrofia de adenoides e apneia obstrutiva do sono associadas ou não à RA respondem aos CI, porém a relação entre atopia e hipertrofia das adenoides necessita ser esclarecida⁵¹.

Qualidade de vida

Avaliação periódica da qualidade de vida do paciente é essencial. Esta inclui verificação do tempo perdido no trabalho/escola e outras atividades, qualidade do sono, olfato e paladar, nível de fadiga, bem estar geral, depressão e ansiedade, e até mesmo a atividade sexual^{52,53}. Em crianças pode-se observar o desenvolvimento anormal da ossatura da face pela respiração bucal de suplência, com palato em ogiva, má oclusão e retrognatia da maxila e mandíbula⁵⁴. Questionários validados e padronizados foram desenvolvidos para medidas gerais e específicas de qualidade de vida em diversas faixas etárias⁵⁵.

A obstrução nasal é o sintoma que mais incomoda o paciente com RA, e traz conseqüências como distúrbios do sono e sonolência diurna excessiva. Os CI interferem nesse processo de maneira significativa. A melhora da qualidade de vida está relacionada à melhora dos sintomas nasais, como prurido, rinorreia e obstrução, bem como à melhora

na qualidade do sono. Evitando o colapso nasofaríngeo e a obstrução das vias aéreas, reduz-se distúrbios do sono e fadiga, com conseqüente melhora da produtividade no trabalho e escola⁵⁵.

Adultos com RA intermitente, tratados por duas semanas com propionato de fluticasona intranasal tiveram melhora significativa de todos os domínios avaliados por questionário padronizado para medir a qualidade de vida após duas semanas de tratamento⁵⁶. O mesmo se observou em crianças com RA persistente tratadas com beclometasona durante seis meses, com melhora significativa no sono, atividades diárias e concentração na escola⁵⁷.

O corticosteroide nasal é mais efetivo do que o anti-histamínico oral no controle dos sintomas noturnos nasais e oculares^{58,59}.

Controle da inflamação

CI inibem o recrutamento e o fluxo de células inflamatórias, pela redução da secreção de mediadores pró-inflamatórios durante a fase tardia da resposta inflamatória. Interferem com a produção de leucotrienos e prostaglandinas, reduzem IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, interferon- γ , TNF- α e a produção de proteína catiônica eosinofílica^{60,61}. Exemplos do efeito anti-inflamatório sobre as células, incluem a inibição de IL-5, com conseqüente diminuição da sobrevida dos eosinófilos, inibição do aumento do número de mastócitos na mucosa nasal e da ativação de células-T⁶². Essas propriedades anti-inflamatórias reduzem o desenvolvimento e a perpetuação da cascata inflamatória, bloqueando a fase tardia da reação. Quando usados regularmente dias antes da exposição aos alérgenos, podem diminuir os níveis de histamina e a fase imediata da resposta alérgica⁶⁰.

Uso em crianças

A manutenção do crescimento normal de crianças que usam CI é uma preocupação. Há estudos de um ano de duração com fluticasona, budesonida e mometasona que não mostraram desaceleração do crescimento em crianças. A beclometasona no tratamento da rinite reduz a velocidade de crescimento¹. Algumas formulações foram estudadas nos aspectos de segurança em crianças a partir dos dois anos de idade (mometasona, triancinolona, fluticasona e ciclesonida), a partir dos quatro anos (budesonida) e a partir dos seis anos (beclometasona).

Atenção deve ser redobrada quando se somam as doses do CI com a dose do corticoide inalado para o controle da asma, pois efeitos sistêmicos podem ser observados na dependência das doses usadas.

Conclusão

CI constituem uma classe farmacológica eficaz e segura para o tratamento da RA persistente e intermitente, suas comorbidades, e outras doenças do nariz e seios paranasais. Todas as preparações disponíveis no mercado têm eficácia semelhante, isto é atingem máxima resposta clínica em curvas

de dose-resposta, porém com doses diferentes por terem características farmacológicas também diferentes, que podem afetar sua segurança alterando o índice terapêutico⁶³. Melhoram a qualidade de vida do indivíduo, podendo ser utilizados em crianças acima de 2 anos de idade. Nos pacientes com RA e asma, os CI melhoram, no máximo, moderadamente os sintomas relacionados à asma. No entanto, o tratamento da RA reduz a gravidade da asma.

Referências

- Solé D, Mello Júnior JF, Weckx LLM, Rosário Filho NA. II Consenso brasileiro sobre rinites. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2006;29:29-58.
- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three. *Allergy* 2009;64:123-48.
- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosário Filho NA, Naspitz CK, Brazilian ISAAC's Group. Prevalence of rhinitis among Brazilian schoolchildren: ISAAC phase 3 results. *Rhinology* 2007;45:122-8.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(suppl):8-160.
- Szeffler SJ. Pharmacokinetics of intranasal steroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S26-S31.
- Morrow Brown H, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972;1:585-90.
- Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008;63:1292-1300.
- Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:163-70.
- Juniper EF, Guyatt GH, Archer B, Ferrie PJ. Aqueous beclomethasone dipropionate in the treatment of ragweed pollen-induced rhinitis: further exploration of as-needed-use. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:66-72.
- Juniper EF, Willms DG, Guyatt GH, Ferrie PJ. Aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in the treatment of seasonal (ragweed) rhinitis. *CMAJ* 1992;147:887-92.
- Meltzer EO. Clinical and anti-inflammatory effects of intranasal budesonide aqueous pump spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:128-34.
- Condemni J, Schulz R, Lim J. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray versus loratadine in seasonal allergic rhinitis: efficacy and quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:533-8.
- Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 2001;161:2581-7.
- Gross G, Jacobs RL, Woodworth TH, Georges GC, Lim JC. Comparative efficacy, safety, and effect on quality of life of triamcinolone acetonide and fluticasone propionate aqueous nasal sprays in patients with fall seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:56-62.
- Al Sayyad JJ, Fedorowicz Z, Alhashimi D, Jamal A. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003163.
- Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S144-9.
- Waddell AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *J Laryngol Otol* 2003;117:843-5.
- Colice GL, Derendorf H, Shapiro GG. Inhaled corticosteroids: is there an ideal therapy? *Medscape*, February 20, 2004. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/2917>. Acessado em 05 de fevereiro de 2010.
- Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf* 2000;23:11-33.
- Crim C, Pierre LN, Daley-Yates PT. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clin Ther* 2001;23:1339-54.
- Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf* 2003;26:863-93.
- Eidsbacker S, Andersson KE, Ryrfeldt A. Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:477-81.
- Brannan MD, Herron JM, Reidenberg P, Affrime MB. Lack of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression with once-daily or twice daily beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray administered to patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:637-47.
- Sheth KK, Cook CK, Philpot EE, Prillaman BA, Witham LA, Faris MA, et al. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:115-20.
- Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:598-604.
- Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L, Casty F. Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:61-7.
- Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S, Sidorenko I, Sitkauskienė B, van Oene C, et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 2007;62:1078-84.
- Rosenblut A, Bardin PG, Muller B, Faris MA, Wu WW, Caldwell MF, et al. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62:1071-7.
- Benninger M, Ahmad N, Marple B. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:739-50.
- Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:648-54.
- Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 1998;23:69-73.
- Allen D. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S179-90.
- Davies RJ, Nelson HS. Once daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin Ther* 1997;19:27-38.
- Pipkorn U, Pukander J, Suonpää J, Mäkinen J, Lindqvist N. Long-term safety of budesonide nasal aerosol. A 5,5 year follow-up study. *Clin Allergy* 1988;18:253-9.
- Wolthers O, Pedersen S. Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy* 1994;49:96-9.
- Wolthers O, Pedersen S. Short-term growth in children with allergic rhinitis treated with oral antihistamine, depot and intranasal glucocorticosteroids. *Acta Paediatr* 1993;82:635-40.

37. Skoner D, Rachelefsky G, Meltzer E, Chervinsky P, Morris R, Seltzer J, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000;105:e23.
38. Schenkel E, Skoner D, Bronsky E, Miller D, Pearlman D, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105:e22.
39. Allen D, Meltzer E, Lemanske R, Philpot E, Faris M, Kral K, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:407-13.
40. Murphy K, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:723-30.
41. Garbe E, LeLorier J, Boivin J, et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
42. Li J, Lyles K, Halstenson C, et al. Long-term safety study of fluticasone propionate aqueous nasal spray [abstract 34]. *Ann Allergy* 1995;74:58.
43. Derby L, Maier W. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:912-6.
44. Ratner P, Meltzer E, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:651-7.
45. Taramarcaz P, Gibson P. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003570.
46. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60:875-81.
47. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy* 2007;62:310-6.
48. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
49. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
50. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD005149.
51. Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Dayyat E, Kim J, Goldman JL, Snow A, et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009;33:1077-84.
52. Kirmaz C, Aydemir O, Bayrak P, Yuksel H, Ozenturk O, Degirmenci S. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:525-9.
53. Meltzer EO. Allergic rhinitis: the impact of discordant perspectives of patient and physician on treatment decisions. *Clin Ther* 2007;29:1428-40.
54. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Pediatr Drugs* 2004;6:233-50.
55. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S45-53.
56. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, Hampel FC Jr, Howland WC III, Rogenes PR, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract* 1998;47:118-25.
57. Milgrom H, Biondi R, Georgitis JW, Meltzer EO, Munk ZM, Drda K, et al. Comparison of ipratropium bromide 0.03% with beclomethasone dipropionate in the treatment of perennial rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:105-11.
58. Andrews CP, Martin BG, Jacobs RL, Mohar DE, Diaz JD, Amar NJ, et al. Fluticasone furoate nasal spray is more effective than fexofenadine for nighttime symptoms of seasonal allergy. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:128-38.
59. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:416-21.
60. Frieri M, Therattil J, Chavarria V, et al. Effect of mometasone furoate on early and late phase in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:431-7.
61. Umland S, Nahrebne D, Razac S. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon- γ production by cultured primary CD4 T-cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:511-9.
62. Laforce C. Use of nasal steroids in treating allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S388-94.
63. Rizzo MC, Sole D, Naspitz CK. Corticosteroids (inhaled and/or intranasal) in the treatment of respiratory allergy in children: safety vs efficacy. *Allergol et Immunopathol* 2007;35:197-208.

Correspondência:

Herberto José Chong Neto
Rua General Carneiro, 181 - 14º andar – Alto da Glória
CEP 80060-900 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3360.7938
Fax: (41) 3363.0436
E-mail: h.chong@uol.com.br