



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

O papel da budesonida no controle da rinite alérgica em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática de literatura

Rodrigo Dourado Fernandes

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

SIBI/UFBA/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Fernandes, Rodrigo Dourado

F363 O papel da budesonida no controle da rinite alérgica em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática de literatura / Rodrigo Dourado Fernandes. Salvador: RD, Fernandes, 2014. VIII; 37 fls. : il. [grav].

Inclui anexos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Isabel Carmen Fonseca Freitas.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2014.

1. Budesonida. 2. Rinite alérgica. I. Freitas, Isabel Carmen Fonseca. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 615.276



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

O papel da budesonida no controle da rinite alérgica em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática de literatura

Rodrigo Dourado Fernandes

Professor orientador: **Isabel Carmen Fonseca Freitas**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

Monografia: *O papel da budesonida no controle da rinite alérgica em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática de literatura*, de **Rodrigo Dourado Fernandes**.

Professor orientador: **Isabel Carmen Fonseca Freitas**

COMISSÃO REVISORA:

- **Isabel Carmen Fonseca Freitas** (Presidente), Professor Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Leandro Dominguez Barreto**, Professor do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Margarida Costa Neves**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

*“No presente a mente, o corpo é diferente
E o passado é uma roupa que não nos serve mais.”*

Belchior

À minha mãe, Maria Leona,
por tudo.

EQUIPE

- Rodrigo Dourado Fernandes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Rua Travessa Falcão, nº 58, Casa 04, CEP 40080-095 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: doufen07@gmail.com@gmail.com;
- Isabel Carmen Fonseca Freitas, Mestrado e doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Professora Adjunta de Pediatria pela Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, especialista em Endocrinologia Pediátrica e Medicina da Adolescência.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ◆ A minha Professora orientadora, Doutora **Isabel Carmen Fonseca Freitas**, pela presença constante, incentivo, disponibilidade e fundamental assistência na realização deste trabalho.
- ◆ A minha mãe, **Maria Leona Dourado**, por ser minha referência para vida e estar sempre me apoiando.
- ◆ Ao meu pai, **Joaquim Geraldo Fernandes** meu irmão, **Geraldo Dourado** e minha namorada **Mônica Fernandes**.
- ◆ Ao professor **José Tavares-Neto** por sua constante e dedicada busca pela melhoria da formação médica em nossa Bicentenária Faculdade de Medicina da Bahia e por toda a orientação e disponibilidade no caminho que percorremos até a finalização de nossas monografias.
- ◆ Aos membros da comissão revisora Dr^o **Leandro Dominguez** e Dr^a **Margarida Neves**, pelas correções.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, QUADROS E TABELAS.....	2
I. RESUMO.....	3
II. OBJETIVOS.....	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	5
IV. METODOLOGIA.....	13
V. RESULTADOS.....	15
VI. DISCUSSÃO.....	21
VII. CONCLUSÕES.....	26
VIII. SUMMARY.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, QUADROS E TABELAS

FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1. Seleção de artigos pesquisados no PUBMED/MEDLINE	15
---	----

FIGURA

Figura I. Classificação da rinite alérgica.....	6
--	---

QUADROS

Quadro I. Formulações disponíveis de corticóide tópico nasal.....	9
Quadro II. Artigos selecionados.....	17
Quadro III. Características principais dos estudos.....	18
Quadro IV. Principais resultados dos artigos selecionados.....	20

TABELAS

Tabela I. Classificação dos ensaios clínicos.....	16
--	----

I. RESUMO

Introdução: A rinite alérgica (RA) é definida como uma inflamação da mucosa nasal, induzida pela exposição à alérgenos que, após sensibilização, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE). Os principais sintomas incluem rinorréia aquosa, obstrução nasal, espirros, prurido nasal e sintomas oculares, tais como prurido e hiperemia conjuntival, os quais são reversíveis espontaneamente ou com tratamento. A rinite alérgica pode ser considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias crônicas em crianças e adolescentes. **Objetivo:** revisar a literatura a respeito da eficácia da budesonida no tratamento da rinite alérgica em crianças e adolescentes. **Metodologia:** trata-se de uma revisão de literatura incluindo ensaios clínicos avaliando o uso da budesonida nessa faixa etária, escritos em português, inglês e espanhol, de livre acesso e divulgados a partir de 2000. **Resultados:** Seis Ensaio Randomizado e Controlada (ERC) foram elegidos para esta revisão sistemática. Foi incluído um total de 567 pacientes. A duração dos estudos variou de 10 dias a 1 ano. O diagnóstico de RA foi confirmado por um teste cutâneo positivo para alérgeno(s). A dose fixa utilizada foi de 64, 128 e 250 mcg/dia. A dose flexível variou de 256, 128, 64 mcg /dia, com dose inicial de 256 mcg/dia. **Discussão:** na maioria dos estudos registra-se maior redução dos sintomas nasais no grupo experimental como principal desfecho observado. Em relação à avaliação da eficácia do tratamento da budesonida na redução dos escores de sintomas, houve resultados contraditórios, a depender do estudo observado. Quanto aos efeitos supressivos mensuráveis sobre a função do eixo hipotálamo - pituitária -adrenal (HPA), não houve comprometimento do crescimento estatural dos pacientes tratados com esta droga. **Conclusão:** alguns artigos não obtiveram redução significativa da rinorréia, prurido nasal, espirros e obstrução após o tratamento provavelmente, devido ao baixo número de pacientes com queixa destes sintomas, e ao baixo escore de sintomas ao entrar no estudo. Sem sintomas graves no início do tratamento, os medicamentos têm menos espaço para melhorar os sintomas e mostrarem diferenças entre eles.

Palavras-chaves: 1- Rinite Alérgica; 2- Budesonida

II. OBJETIVOS

2.1. *Geral*

Revisar a literatura a respeito da eficácia da budesonida inalatória no tratamento da rinite alérgica em crianças e adolescentes.

2.2. *Específicos*

1. Conhecer as indicações para o uso dos corticoides inalatória no tratamento da rinite alérgica neste grupo etário.
2. Descrever as vantagens e reações adversas mais comuns da budesonida inalatória.
3. Relatar o papel da budesonida inalatória no controle dos sintomas da rinite alérgica em crianças e adolescentes.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III. 1. Rinite Alérgica

A rinite alérgica (RA) é definida como uma inflamação da mucosa nasal, induzida pela exposição à alérgenos que, após sensibilização, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE), que pode resultar em sintomas crônicos ou recorrentes. Os principais sintomas incluem rinorréia aquosa, obstrução nasal, espirros, prurido nasal e sintomas oculares, tais como prurido e hiperemia conjuntival, os quais são reversíveis espontaneamente ou com tratamento (Ibiapina *et al.*, 2008).

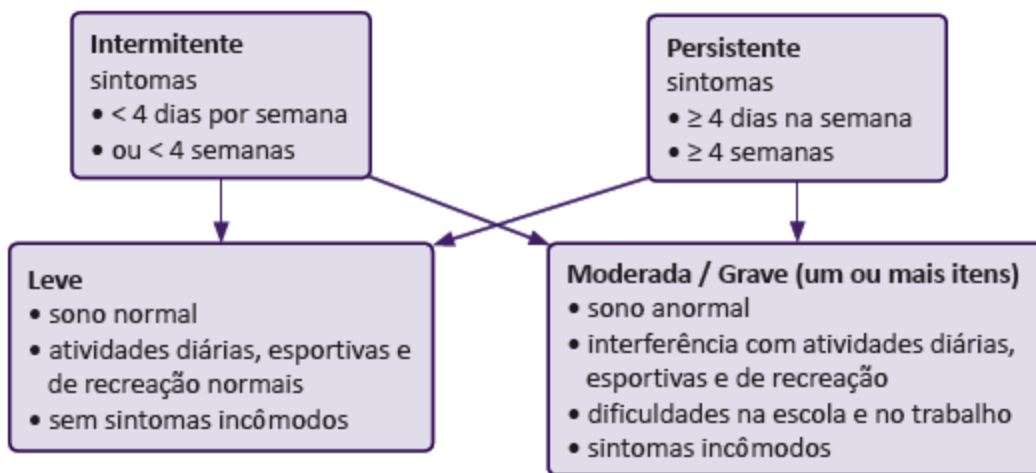
A rinite alérgica pode ser considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias crônicas. Embora a RA seja uma doença comum, pouco é conhecido sobre sua epidemiologia. A prevalência tem aumentado ao longo dos anos, resultando em crescente impacto nos gastos com saúde (São Paulo, 2012). No Brasil, a prevalência varia de acordo com a região geográfica, alcançando em alguns locais 30%. Estudos epidemiológicos demonstraram uma ampla variação na prevalência, na faixa etária escolar, 6-7 anos, a prevalência observada foi de 8,5% e entre os adolescentes foi de 14,6% (variação de 1% a 45%) (Dolci, Dolci, 2010).

Alguns estudos mostram que a RA é a manifestação de hipersensibilidade mais prevalente dentre as doenças atópicas, adquirindo ainda maior importância por sua relação com a asma e seu tratamento tornou-se mais difícil de controle, devido ao processo de urbanização, alguns autores a denominam doença da civilização moderna. Não é uma doença fatal, mas apresenta importantes implicações clínicas, por interferir na qualidade de vida dos pacientes, podendo ser uma importante causa de redução da capacidade produtiva e interferir na vida social do indivíduo (São Paulo, 2012).

A RA é classificada de acordo com a duração dos sintomas (intermitente ou persistente) e gravidade (leve, moderada ou grave). Rinite intermitente quando é considerada a duração total do episódio de inflamação é inferior a quatro semanas e, quando os sintomas persistentes continuar durante todo o ano. Os sintomas são classificados como leves, quando

os pacientes geralmente são capazes de dormir normalmente e executar atividades normais (incluindo o trabalho ou escola); sintomas leves são geralmente intermitentes. Os sintomas são classificados como moderada / grave se afetar significativamente o sono e atividades de vida diária e / ou se eles são considerados incômodos (Aguiar, 2006). (FIGURA I).

FIGURA I - Classificação da Rinite Alérgica



Fonte: III Consenso Brasileiro sobre Rinites, 2012

Na fase de sensibilização os alérgenos depositados na mucosa nasal são processados pelas células de Langerhans e outras células apresentadoras de antígenos (APC) e seus fragmentos apresentados ao linfócito T helper. Com isso, há ativação de linfócitos, produção de interleucinas (IL-4, IL-13), ativação e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE alérgeno-específica. Esses anticorpos IgE se ligam a receptores específicos de alta afinidade, localizados principalmente em mastócitos e basófilos, e de baixa afinidade, encontrados em eosinófilos, monócitos e plaquetas (Dolci, Dolci, 2010).

A produção de IgE, por sua vez, provoca a liberação de mediadores, tais como histamina e leucotrienos, que são responsáveis pela dilatação arteriolar, aumento da permeabilidade vascular, comichão, rinorreia (nariz a pingar), secreção de muco, e a contração do músculo liso. Os mediadores e citocinas libertadas durante a fase precoce de uma resposta imune a um alérgeno incitando, desencadear uma resposta celular inflamatória mais nos próximos 4 a 8 horas (de fase tardia da resposta inflamatória), que resulta em sintomas recorrentes (congestão nasal geralmente) (Ibiapina, 2008).

Uma história completa e exame físico são os pilares de estabelecer o diagnóstico da RA. O exame físico dos pacientes com suspeita de RA deve incluir uma avaliação do nariz, as orelhas, ouvidos, seios, orofaringe posterior (área da garganta que está na parte de trás da boca), tórax e da pele. Sinais exteriores que podem ser sugestivos de RA incluem: respiração persistente da boca, esfregando o nariz ou uma prega transversal nasal, fungando frequente ou pigarro, e olheiras alérgicas (círculos escuros sob os olhos que são devido ao congestionamento nasal). O exame do nariz tipicamente revela inchaço da mucosa nasal e secreções finas. Um exame endoscópico interna do nariz também deve ser considerado para avaliação de alterações estruturais e pólipos nasais. O diagnóstico da RA é eminentemente clínico. Além do mais, o teste cutâneo é considerado o método padrão-ouro para a identificação da RA (Mion, 2009).

Com relação ao tratamento estudos recentes têm mostrado que a percepção dos pacientes sobre as opções de tratamento da RA são influenciados pela eficácia, segurança, facilidade, conforto de administração e por atributos sensoriais. Por causa da natureza crônica da RA, a adesão terapêutica é difícil e pode resultar no controle inadequado da doença (Crawford *et al.*, 2012).

Corticosteróides intranasais são as primeiras opções terapêuticas para pacientes com sintomas persistentes leves ou moderados / graves e podem ser usados sozinhos ou em combinação com anti-histamínicos orais. Quando usado regularmente e corretamente os corticosteróides intranasais efetivamente reduzem a inflamação da mucosa nasal e melhora a patologia da mucosa (Sardana, Craig, 2011).

Os anti-histamínicos, os mais novos, não sedativos, de segunda geração reduzem eficazmente pruridos, espirros e rinorreia quando tomado regularmente no momento dos sintomas, ou antes, da exposição a um alergênico. Embora os anti-histamínicos mais velhos (primeira geração), também sejam eficazes no alívio dos sintomas, não têm sido usados em crianças devido aos efeitos colaterais e sua ação cognitiva (Min, 2010).

Do ponto de vista teórico, a terapia combinada entre anti-histamínicos e corticosteróides intranasais pode ser justificado pelos diferentes mecanismos de ação dos fármacos envolvidos, com um efeito mais rápido no caso de anti-histamínicos, o qual atua sobre os sintomas da fase imediata (espirros, prurido, rinorreia aquosa), e com um papel mais relevante para o corticosteróides intranasais na fase tardia, caracterizada pela predominância de inflamação e congestão nasal. (Navarro, 2011).

Os antagonistas do receptor de leucotrienos (LTRAs), também são eficazes no tratamento da RA, no entanto, eles não parecem ser tão eficazes como os corticosteróides intranasais. É importante notar que, em alguns países como o Canadá o LTRA é apenas indicado para o tratamento da rinite alérgica em adultos (Small, Kim, 2011).

Imunoterapia envolve a administração subcutânea de quantidades gradualmente crescentes de alérgenos relevantes do paciente até que a dose seja alcançada que é eficaz na indução de tolerância imunológica ao alérgeno. Esta forma de terapia tem sido mostrada para ser eficaz para o tratamento da rinite alérgica causada por pólenes e ácaros, mas tem utilidade limitada no tratamento de alergias a animal (Hardjojo *et al.* 2012).

Corticosteróides orais também têm demonstrado serem eficazes em pacientes com RA grave que é refratária ao tratamento com anti-histamínicos orais e corticosteróides intranasais (Small, Kim, 2011).

Descongestionantes orais e intranasal são úteis para o alívio da congestão nasal em pacientes com RA. O uso prolongado de descongestionantes intranasais acarreta o risco de rinite medicamentosa (congestão nasal de rebote) e, portanto, estes agentes não devem ser usados por mais de 5 a 10 dias (Aguilar, Campos, 2006).

Apesar de não ser tão eficaz como os corticosteróides intranasais, o cromoglicato de sódio (cromoglicato) foi mostrado a reduzir espirros, rinorreia e prurido nasal e é, portanto, uma opção terapêutica razoável para alguns pacientes. O tratamento cirúrgico pode ser útil para pacientes selecionados com polipose, rinite ou doença sinusal crônica refratária ao tratamento médico (Hardjojo *et al.* 2012).

Com a grande variedade de agentes disponíveis, tornou-se um desafio escolher o medicamento mais adequado para os pacientes. Dada a ampla variedade de agentes disponíveis para o tratamento de RA em crianças e adolescente, os dados de segurança e eficácia disponíveis para faixas etárias específicas, do tipo de RA, forma farmacêutica, disponibilidade e o custo devem ser considerados na escolha de tratamento para RA. Estes agentes têm demonstrado ser seguro e eficaz na redução dos sintomas.

III. 2. CORTICOSTERÓIDES NASAIS

Os corticosteróides disponíveis para uso nasal no Brasil incluem o dipropionato de beclometasona, o acetonido de triamcinolona, a budesonida, o propionato de fluticasona e o

furoato de mometasona. A dose e a posologia dos mesmos podem variar, buscando-se a dose mínima eficaz. A escolha do corticoide deve ser baseada na sua tolerância, posologia, eficácia, segurança e, com frequência, no custo (Andrade *et al.*, 2006). (QUADRO I).

QUADRO I - Formulações disponíveis de corticóide tópico nasal

Corticosteroide	Dosagem e Administração	Dose	Idade
Beclometasona	50 e 100mcg/jato 1-2 jatos/narina 1-2 x/dia	100-400mcg/dia	> 6 anos
Budesonida	32, 64, 50 e 100mcg/jato 1-2 jatos/narina 1x/dia	64-400mcg/dia	> 4 anos
Propionato de Fluticasona	50mcg/jato 1-2 jatos/narina 1x/dia	100-200mcg/dia	> 4 anos
Mometasona	50mcg/jato 1-2 jatos/narina 1x/dia	100-200mcd/dia	> 2 anos
Triancinolona	55mcg/jato 1-2 jatos/narina 1-2x/dia	110-440mcg/dia	> 2 anos
Furoato de Fluticasona	27,5 mcg/jato 1-2 jatos/narina 1x ao dia	55-110mcg ao dia	> 2 anos
Ciclesonida	50mcg o jato 2 jatos em cada narina 1x/ dia	200mcg ao dia	> 6 anos

Fonte: III Consenso Brasileiro sobre Rinites, 2012

A Budesonida para administração tópica nasal está disponível no Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB) nas apresentações de 50mcg/ dose e 32 mcg/ dose, assim como a Beclometasona 50mcg/ dose para o mesmo fim. O PFPB, que financia de 90 a 100% o custo de medicações para a população brasileira, está regulamentado através da Portaria Nº 971, de 15 de maio de 2012.

Tratamento com corticóides inalados representa uma abordagem eficaz na redução do edema da mucosa nasal e o influxo de células inflamatórias no nariz. Com efeito, o tratamento com glicocorticóides intranasais reduzem o inchaço da mucosa nasal, o que leva à obstrução do fluxo de ar, e diminui o número de células de Langerhans, mastócitos, eosinófilos e células T nas vias aéreas superiores. Em contraste, algumas outras células, como os macrófagos e neutrófilos, não parecem ser influenciadas por essas drogas e pouco se sabe sobre os efeitos específicos dos corticóides inalados em distúrbios das vias aéreas superiores que não os relacionados a reações alérgicas. (Bellodi *et al.*,2006).

De acordo com o ARIA 2008, os corticosteroides intranasais (CI) estão indicados no tratamento da RA, intermitente ou persistente, e nas rinites não alérgicas. Constituem a única classe farmacológica que promove melhoria significativa de todos os sintomas, como prurido, espirros, coriza e congestão nasal. Baseado nos dados disponíveis atualmente, não há evidência de que qualquer CI seja superior aos outros no alívio dos sintomas. (Neto, Rosário, Rosário; 2010).

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 (Neto, Rosário, Rosário; 2010).

A 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. (Neto, Rosário, Rosário; 2010).

A eficácia da terapia do CI é determinada em parte pela quantidade da droga que é retida na mucosa nasal, no qual está relacionado, em parte, a lipofilicidade da droga. Apesar de um medicamento lipofílico deve ser prontamente absorvida e retida na mucosa nasal, drogas lipofílicas têm uma taxa de dissolução mais lenta do que as drogas não lipofílicas. Isto aumenta a eliminação do fármaco a partir da cavidade nasal através de uma ação mucociliar, o que reduz a exposição e absorção nasal. (Brett, Stanaland, 2004).

Os componentes com maior lipofilicidade são absorvidos mais rapidamente e mantidos por maior tempo no tecido nasal, com consequente exposição maior ao receptor de glicocorticoide. 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 glicocorticoide. 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 (Petersen, Kullerg, Edsbacker, Greiff; 2001).

A solubilidade encontrada com as drogas disponíveis é Furoato de mometasona> ciclesonida/des-ciclesonida> propionato de fluticasona> dipropionato de beclometasona> budesonida > acetonido de triancinolona.

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 sistêmica. Dos componentes mais antigos, como beclometasona, triancinolona e budesonida, de um terço a metade da dose administrada atingirá a circulação sistêmica. (Neto, Rosário, Rosário; 2010).

Os corticóides intranasais têm início de ação em trinta minutos e pico de várias horas com eficácia máxima notada após 2 a 4 semanas de uso. Do ponto de vista clínico, todas as formulações de corticoide tópico nasais disponíveis são eficazes, as diferenças são observadas quanto à potência tópica e biodisponibilidade sistêmica, sujeitas a variações no metabolismo de inativação hepática de primeira passagem das diferentes formulações, o que implica em diferenças na razão de efeito terapêutico e sistêmico entre as drogas (Brasil, 2012).

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 produtos. O uso prolongado em doses altas de corticoides via nasal pode causar efeitos sistêmicos. Esteroides nasais em geral são seguros mesmo em tratamento prolongado. (Neto, Rosário, Rosário; 2010).

III. 3. BUDESONIDA

A budesonida é um corticosteróide sintético, não-halogenado, com potente atividade glicocorticoide e atividade mineralocorticoide fraca. Dotado de elevada relação entre sua potente atividade antiinflamatória tópica (local) e sua atividade sistêmica muito pequena (quando comparada com outros glicocorticóides). Isto garante melhor eficácia com menor risco de complicações típicas, resultantes do uso de corticóides. Possui uma ação na sequência de reações que conduzem à rinite alérgica em todas as suas etapas, que são: inibição da formação de anticorpos específicos; prevenção da formação, armazenamento e liberação de mediadores químicos pelos mastócitos; interferência na broncoconstrição, no edema inflamatório e também na secreção mucosa (Silva, 2010).

Os corticosteróides têm vários mecanismos de ação, incluindo atividade antiinflamatória, propriedades imunossupressoras e ações antiproliferativas. Os efeitos anti-inflamatórios resultam da redução da formação, liberação e atividade dos mediadores inflamatórios (ex.: cininas, histamina, liposomas, prostaglandinas e leucotrienos). Assim, ocorre a redução das manifestações iniciais do processo inflamatório. Os corticóides inibem a marginação e subsequente migração celular para o sítio inflamatório e também revertem a dilatação e o aumento da permeabilidade vascular local, levando à redução do acesso celular ao sítio. Essa ação vasoconstritora reduz o extravasamento vascular, o edema e o desconforto local (Stitzel, Craig; 2005).

As reações adversas associadas com a aplicação intranasal de budesonida, em pacientes com RA, mais frequentemente comunicadas são: disfonia, irritação cutânea transitória ao redor do nariz, faringite, aumento da tosse, epistaxe, boca seca, náusea, dispepsia, disgeusia. Pode ocorrer dermatite perinasal (Benninger, Ahmad, Marple; 2003).

A budesonida, que é de lipofilicidade intermédia, fica retida mais tempo na mucosa nasal. Tem sido sugerido que a esterificação de budesonida contribui para a sua ação prolongada anti-inflamatório e pode explicar por que a budesonida é tão eficaz quando em doses semelhantes de outra formação de éster corticosteroides. é um processo reversível comum em alguns esteróides endógenos, incluindo cortisol e corticosterona, servindo como um reservatório intracelular que prolonga a reposta da budesonida. é o único dos corticosteróides sintéticos comercializados que tem sido mostrado para ser submetido a este tipo de processo (Brett, Stanaland; 2004).

Por fim, este trabalho se justifica pela importância de se entender alguns aspectos da situação da budesonida no tratamento da RA, e então auxiliá-lo a compreender suas principais dificuldades com relação à doença e seu tratamento, atingindo um grau de qualidade de vida mais adequado e saudável. O manejo desta condição crônica do tratamento/doença, do ponto de vista individual, requer da pessoa com RA uma responsabilidade contínua com o seu próprio bem estar, o que pressupõe mudanças significativas de comportamento.

IV. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo baseado em revisão sistemática de literatura desenvolvida a partir do método descritivo, de abordagem qualitativa buscando colher o conhecimento e informações científicas sobre o papel da budesonida no controle da Rinite Alérgica em crianças e adolescentes.

Os artigos foram identificados por busca no MEDLINE/PubMed através do endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, usando as seguintes palavras-chave: *budesonide* AND *rhinitis* com o limite *Type of article - Randomized Controlled Trials*. Os artigos selecionados foram analisados na íntegra para garantir que estes obedecem à temática, todos os artigos selecionados foram do MEDLINE/PUBMED. No banco de dados LILACS/BIREME e no SCIELO, não foi encontrado nenhum artigo que estivesse dentro dos critérios de inclusão. Os textos selecionados deveriam apresentar acessos livres através do portal de periódicos CAPES.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: artigos científicos que apresentarem apenas ensaios randomizados controlados (ERC), publicados na língua inglesa, espanhola ou portuguesa. Os estudos incluídos possuíam pelo menos dois braços, resumo disponível, artigos publicados nos últimos 13 anos (2000 a 2013), em humanos e criança e adolescente (do nascimento aos 18 anos). As variáveis de desfechos avaliados foram: Sintomas nasais da RA (coriza, obstrução nasal, espirros, prurido nasal), sono, melhoria da qualidade de vida, teste alérgicos (Imunológico), velocidade de crescimento e pico de fluxo respiratório nasal.

Já os critérios de exclusão foram: artigos publicados fora do período pré-estabelecido, outros desenhos de estudos, fora da população-alvo, idiomas não estabelecido na pesquisa, ausência de mensuração dos desfechos de interesse.

Durante a seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e dos resumos (*abstracts*) identificados na busca inicial foi feita por dois pesquisadores, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos na pesquisa, conforme os seguintes critérios de inclusão: (1) população (crianças e adolescentes), (2) intervenção (Pacientes com rinite alérgica em uso de budesonida em qualquer dose ou regime de administração).

As referências e os dados relevantes de cada estudo foram obtidos e inseridos em uma tabela do *software Excel* (Microsoft; Redmond, WA) para serem resumidos e analisados.

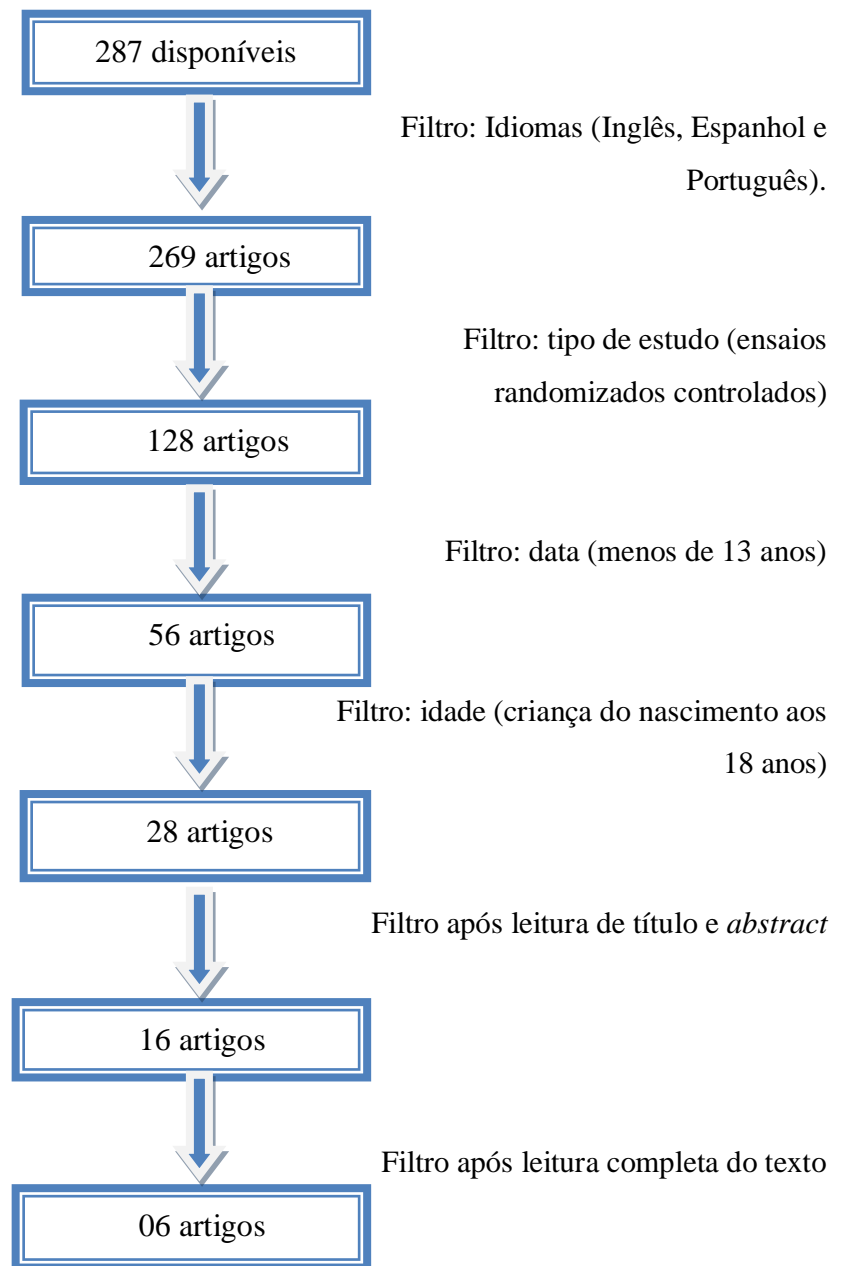
Os artigos que cumpriram os critérios de inclusão foram avaliados segundo a qualidade metodológica com a escala de *PEDro*, com pontuação maior igual a 4.

A escala *PEDro* baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de *Maastricht*. A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos. É composta por 11 critérios: elegibilidade, distribuição aleatória, distribuição cega, semelhança inicial entre os grupos, cegamento dos sujeitos, cegamento dos pesquisadores, cegamento dos avaliadores, acompanhamento adequado, análise da intenção de tratamento, comparação intergrupos e avaliação de precisão e variabilidade.

V. RESULTADOS

Foram obtidos 16 artigos através da estratégia de busca no MEDLINE, sendo 6 eleitos para estudo, a partir dos critérios pré-estabelecidos dentre os artigos selecionados, sendo todos estudos *Randomized Controlled Trials* (FLUXOGRAMA I).

FLUXOGRAMA I - Seleção de artigos pesquisados no PUBMED/MEDLINE



Os artigos foram avaliados pela Escala PEDro, sendo que três artigos tiveram a pontuação de 8, dois tiveram 10 e um teve a pontuação de 6 (Tabela I).

Tabela I - Classificação dos ensaios clínicos

Autor	Murphy <i>et al.</i>	Bellodi <i>et al.</i>	Li <i>et al.</i>	Kim <i>et al.</i>	Fokkens <i>et al.</i>	Meyer <i>et al.</i>
Escala PEDro						
Especificações dos critérios de inclusão**	1	1	1	1	1	1
Alocação aleatória	1	1	1	1	1	1
Sigilo na Alocação	1	1	1	1	1	1
Similaridade inicial dos grupos	0	1	1	1	1	1
Mascaramento de participantes	1	0	0	1	0	1
Mascaramento do terapeuta	1	0	0	1	1	1
Mascaramento do avaliador	1	0	1	1	1	1
Medidas de um desfecho primária (85% dos participantes)	1	0	1	1	0	1
Análise de intenção de tratar	0	1	1	1	1	1
Comparação entre grupos em um desfecho primário	1	1	1	1	1	1
Tendência central e variabilidade de pelo menos uma variável	1	1	1	1	1	1
Total (em 10 pontos)	08	06	08	10	08	10

Segundo a escala PEDro, sendo 1 para itens contemplados e 0 para itens/não contemplados. * Fonte dos dados: <http://www.pedro.org.au>. ** Item não pontuado.*

Com relação ao país de origem de estudo dos artigos, dois foram desenvolvidos nos Estados Unidos da América; e os demais países possuíam um artigo cada (Itália, China, Suécia, Holanda). Quanto ao tipo de estudo, todos foram ensaios randomizado controlados (ERC), o total da amostra dos seis estudos foram de 612 pessoas, com uma média aritmética de 61,2 indivíduos por estudo. Quanto ano de publicação dos estudos mostra que o ano com maior moda (30% cada) foi de 2005. Os detalhes desses artigos são apresentados em seguida. (QUADRO II).

QUADRO II - Artigos selecionados

Autor/Ano	País	Tipo de estudo	Numero da amostra
Murphy <i>et al.</i>, 2006	EUA	ERC	229
Bellodi <i>et al.</i>, 2005	Itália	ERC	14
Li <i>et al.</i>, 2008	China	ERC	26
Kim <i>et al.</i>, 2004	EUA	ERC	78
Fokkens <i>et al.</i>, 2005	Holanda	ERC	202
Meyer <i>et al.</i> 2003	Suécia	ERC	18
Total da Amostra			567

A idade dos estudos variou de 2 a 16 anos, a média só foi apresentado em dois artigos, o ponto de idade mais comum foi 4 anos; e só dois estudos tinham menos de 6 anos de idade. Com relação ao grupo de comparação dentro dos ERC, budesonida X placebo obteve maior moda dentro dos grupos apresentados na seleção de artigos, os pacientes do grupo budesonida usaram doses fixa ou flexível. A dose fixa utilizada foi de 64, 128 e 250 mcg/dia. A dose flexível variou de 256, 128, 64 mcg /dia, com dose inicial de 256 mcg/dia. O tempo de segmento dos estudos variou de 10 dias a 1 ano, sendo que o tempo mais comum foi de seis semanas. (Quadro III)

QUADRO III - Características principais dos estudos

Autor/Ano	Idade	Grupo de Comparação	Tempo
Murphy <i>et al.</i>, 2006	4-8 anos	Budesonida 64 mcg (32 mcg por narina) X Placebo	1 ano
Bellodi <i>et al.</i>, 2005	4-9 anos	Budesonida 250mcg X Solução Salina NaCl 0,9%	10 dias
Li <i>et al.</i>, 2008	8-15 (média 11 anos)	Budesonida 256, 128, 64 mcg (1X dia) X Solução Salina NaCl 0,9% X NaCl 0,9% + Budesonida	12 semanas
Kim <i>et al.</i>, 2004	2-5 anos	Budesonida 64mcg (32mcg por narina) X Placebo	6 semanas
Fokkens <i>et al.</i>, 2002	06-16 anos	Budesonida 128mcg (1X dia) X Placebo	6 semanas
Meyer <i>et al.</i> 2003	07-13 (média 10,6 anos)	Budesonida 64mcg (1X dia)X Placebo	5 semanas

Quanto às características da amostra. O estudo de Murphy *et al* foi realizado com 229 (idade média de 5,9 anos) foram randomizados (2:1) para receber budesonida spray nasal aquosa, 64 mcg uma vez ao dia (n 155), ou placebo (n 74). Um total de 191 pacientes randomizados (83%) preencheram os critérios pré-determinados para inclusão na população em análise preliminar, e 168 pacientes randomizados (73%) completaram o estudo (grupo budesonida, 110 [71 %] de 155 pacientes; placebo grupo, 58 [78%], de 74 pacientes). Dados demográficos do paciente e as características demográficas e características dos pacientes randomizados no início do estudo foram geralmente similares para a budesonida e os grupos placebo. A percentagem de pacientes do sexo masculino foi ligeiramente mais elevada e a percentagem de pacientes do sexo feminino foi ligeiramente menor no grupo do placebo do que no grupo de budesonida. A percentagem de pacientes que tinha 80 % ou maior aderência com a administração da medicação do estudo foi semelhante nos dois grupos de tratamento (grupo de budesonida, 96%; grupo do placebo, 95%). O estudo de Kim *et al* foi realizado com um total de 78 doentes randomizados e receberam o tratamento neste estudo. Trinta e nove pacientes receberam budesonida spray nasal aquoso (22 meninos e 17 meninas) e 39 receberam placebo (29 meninos e 10 meninas) uma vez por dia, durante seis semanas. Mais pacientes designados para o grupo de budesonida pulverização nasal aquosa completaram o estudo (92 % [36/39]), em comparação com o grupo de placebo (85% [33/39]). As características demográficas foram bem adaptadas em relação à idade do paciente entre os dois grupos ao acaso. Uma maior proporção de crianças e pacientes brancas foram incluídas no grupo de placebo (74% e 72%, respectivamente) do que no grupo budesonida pulverização nasal aquosa (56 % e 49 %, respectivamente), mas estas diferenças não eram consideradas clinicamente significativo. Já, no estudo de Fokkens *et al* dos 202 pacientes, 100 foram escolhidos aleatoriamente para receber budesonida, 128mcg uma vez por dia, e 102 para o placebo. Noventa e nove dos participantes no estudo tinham sintomas de asma. Desses pacientes, sessenta e seis usava corticosteróides inalados (dose máxima de 800mcg/dia). Os pacientes que utilizaram corticosteróides inalados foram divididos igualmente entre os dois grupos. Os grupos de tratamento foram também comparáveis em relação às características demográficas e basais. Quanto ao estudo de Li *et al* Vinte e seis pacientes com RA foram incluídos neste estudo. A média de idade foi de 11 anos, com uma gama de 8-15 anos. Todos os pacientes tinham RA persistente (moderada a grave), causada por ácaros e mofo. O diagnóstico de RA foi confirmado pela história, exame físico e teste cutâneo com uma bateria

de pacientes alérgenos comuns, com edema e secreção nasal viscoso. Os pacientes com desvio acentuado de septo, cirurgia prévia nasal, polipose nasal e sintomas de infecção foram excluídos. Meyer *et al* realizou seu estudo com dezoito crianças (10 meninos e 8 meninas, 7-13 anos de idade , com idade média de 10,6 anos) participaram do estudo. As crianças tiveram uma história de RA a pólen, que foi verificado por um teste cutâneo positivo. As crianças não tinham histórico de doença nasal perene ou brônquica, sem história de infecção do trato respiratório recente, e sem histórico de tratamento recente de drogas. O estudo de Bellodi foi realizado com catorze pacientes, 10 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, (média 5,94 idade). Dos doentes incluídos, nove foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com budesonida (média 5,89 de idade), ao passo que os outros cinco foram designados para tratamento com solução salina nebulizada (média 6,02 de idade).

A análise dos artigos selecionados foi realizada através de uma avaliação bibliográfica, por meio de interpretação e análise dos dados coletados. Estes foram organizados para uma melhor visão das concepções e informações de cada autor, facilitando uma ligação de dados de informações teóricas importantes sobre a proposta da pesquisa. Com relação às variáveis de desfecho apresentando nos estudos, os sintomas nasais foi o mais comum, todos os artigos selecionados que abordaram sintomas nasais no desenho especificaram os seguintes sintomas: coriza, obstrução nasal, espirros, prurido nasal, dentre esses o mais comum dos estudos foi obstrução nasal. O Quadro IV mostra os 06 estudos selecionados que possuem os principais resultados dos autores sobre o papel da budesonida na rinite alérgica em crianças e adolescentes.

QUADRO IV - Principais resultados dos artigos selecionados

Autor/Ano	Variáveis de Desfecho	Principais Resultados
Murphy <i>et al.</i> , 2006	Velocidade de crescimento (altura), diferença média de velocidade de crescimento.	A velocidade de crescimento não foi significativamente diferente entre os dois grupos. O percentual de crianças cujo percentil para a altura diminuiu durante o tratamento não foi significativamente diferente entre os dois grupos (budesonida, 59%, placebo, 54%; $P < 0,64$). A incidência e os tipos de eventos adversos e a relação foram semelhantes para os dois grupos.
Bellodi <i>et al.</i> , 2005	Inflamação local e sintomas nasais de RA.	Uma diminuição significativa da inflamação neutrofílica foi observada após tratamento com budesonida ($P = 0,016$), mas não depois de tratamento de solução salina ($P = 1,00$). Budesonida obteve uma redução significativa da obstrução nasal ($P = 0,016$).
Li <i>et al.</i> , 2008	Sinais e sintomas nasais da RA e transporte mucociliar.	Em crianças com RA tratados com irrigação nasal e afinilada com budesonida na semana 8 e na semana 12, obteve uma melhora significativa nos sintomas e sinais nasais, foi observado uma redução significativa nos valores médios do transporte mucociliar.
Kim <i>et al.</i> , 2004	Efeitos supressivos mensuráveis sobre a função do eixo HPA	A administração de budesonida spray nasal aquoso durante seis semanas foi bem tolerada e segura e não teve efeitos supressivos mensuráveis sobre a função do eixo HPA.
Fokkens <i>et al.</i> , 2004	Sintomas nasais da RA e Pico de fluxo inspiratório	Budesonida 128 mcg uma vez ao dia, foi significativamente mais eficaz do que placebo na melhoria do pico de fluxo inspiratório, sintomas nasais individuais e avaliação global de eficácia de tratamento.
Meyer <i>et al.</i> , 2003	Sintomas nasais da RA	A exsudação da mucosa do plasma, como um sinal global de processos inflamatórios em atividade, é uma facete glucocorticosteróides sensível da RA em crianças.

VI. DISCUSSÃO

Inicialmente, faz-se importante esclarecer que esse trabalho não adotou a recomendação de avaliar a classificação das rinites alérgicas, pois, todos os ERCs incluídos no estudo usavam o termo rinite alérgica. Em relação aos tipos de rinites alérgicas abordadas nos artigos selecionadas, três foram RA perene, dois RA e um RA sazonal.

A maioria dos artigos cumpriu o rigor metodológico exigido para a realização de um ensaio clínico de alta qualidade científica. Os seis artigos apresentaram critérios de elegibilidade, um acompanhamento adequado durante a intervenção, distribuição aleatória, distribuição cega, avaliação da precisão de variabilidade dos resultados e comparação intergrupos dos resultados, no entanto somente um artigo não exibiu semelhança inicial entre os grupos, análise da intenção de tratamento, cegamente dos avaliadores. Em contrapartida, três estudos não realizaram o cegamento dos sujeitos; dois estudos não fizeram o cegamento dos pesquisadores e nem o acompanhamento adequado dos avaliadores.

Os ERC são de curta duração (10 dias a 1 ano), não é possível mensurar os efeitos adversos a longo prazo da budesonida, não obtendo uma melhor distinção entre os efeitos do tratamento. Depois, o tamanho amostral da maioria dos estudos foi bastante reduzido.

Alguns artigos não obtiveram redução significativa da rinorréia, prurido nasal, espirros e obstrução após o tratamento provavelmente, devido ao baixo número de pacientes com queixa destes sintomas, e ao baixo escore de sintomas ao entrar no estudo, esses pacientes tiveram poucos contatos com alérgeno(s). Sem sintomas graves no início do tratamento, os medicamentos têm menos espaço para melhorar os sintomas e mostrarem diferenças entre eles.

De acordo com alguns artigos selecionados, a natureza subjetiva das variáveis cria-se a possibilidade de que os pacientes simplesmente sentem que melhoram quando a medicação é tomada, sem realmente considerar o grau de melhoria.

Três artigos: Bellodi *et al*, Li *et al*, Meyer *et al* avaliaram os escores dos sintomas a partir de um cartão diário registrando a presença e a gravidade dos seguintes sintomas: obstrução nasal, rinorréia, prurido nasal e espirros. Os sintomas foram classificados da seguinte forma: 0, ausente; 1, leve, 2, moderada, e 3, grave. Em seguida, foi calculada a pontuação total (que varia de 0 a 12).

Outros três artigos: Murphy *et al*, Kim *et al*, Fokkens *et al* seguiram os mesmos critérios da avaliação global da eficácia no acompanhamento do tratamento da RA com relação aos sintomas nasais; todos pacientes foram submetidos a um questionário de gravidade. A avaliação global da eficácia foi realizada usando as suas respostas para a pergunta: “Como você se sente, a droga teste tem controlado o paciente (ou seu) sintomas da rinite alérgica desde que ele/ela (ou você) iniciaram a medicação do estudo?” as respostas foram com base em uma escala de 5 pontos, variando de 0 (sintomas foram agravados [piorou]) a 4 (o controle total dos sintomas).

Dois artigos descreveram qual o questionário utilizado para sua investigação, esses questionários podem proporcionar meios para se medir e avaliar os sintomas da RA destinado à qualidade de vida. Murphy *et al* com 23 itens *Pediatric Quality of Life Rinoconjuntivite Questionnaire*. Já, Fokkens *et al* utilizaram dois questionários para as crianças mais jovens (com idade entre 6 a 11 anos), questionário aplicado por um entrevistador, o *Pediatric Quality of Life Rinoconjuntivite Questionnaire*, para crianças acima de 12 anos de idade utilizou um questionário auto-administrado, o *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*. Os itens dos dois questionários foram avaliados de forma ligeiramente diferente, mas a pontuação geral tem o mesmo intervalo (0 a 6) para ambas as versões.

Dois estudos avaliaram a qualidade de vida. Fokkens *et al* mostraram uma melhoria na qualidade de vida. Esta melhoria não atingiu significância estatística, provavelmente por causa do pequeno número de pacientes avaliados. Murphy *et al* observaram que na avaliação global de eficácia, e na qualidade de vida com um ano de tratamento, budesonida foi melhor que o tratamento com placebo.

No estudo de Fokkens *et al* mostraram que a budesonida spray nasal aquoso, 128 mcg uma vez por dia, é um tratamento eficaz e seguro da RA perene com um início de ação dentro de 12 horas em crianças. Budesonida foi consistentemente demonstrado ser mais eficaz do que o placebo em termos de escores de sintomas, avaliação global da eficácia no tratamento, e pico de fluxo inspiratório, mesmo que houvesse um consumo significativamente maior da medicação de resgate, que pode ter mascarado os sintomas da rinite no grupo placebo. Isto está de acordo com estudos realizados em adultos e crianças com RA sazonal, ou RA perene. Em adição aos sintomas aliviados e melhor fluxo nasal de ar, o efeito anti-inflamatório de budesonida foi demonstrado pela redução de eosinófilos nasais.

Murphy *et al* mostraram que apesar do seu estudo não ter o objetivo de avaliar os parâmetros de eficácia, houve uma tendência para diferenças entre os dois grupos na avaliação global da eficácia da linha de base até 1 ano de tratamento, 61% dos pacientes no grupo de budesonida tinha um substancial ou total controle dos sintomas em comparação com 49 % dos que estão no grupo de placebo ($P= 0,06$). A avaliação global da eficácia após 1 ano de tratamento indicado controle substancial ou total dos sintomas 65% dos doentes tratados com budesonida e 56% dos que receberam placebo, a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($P=0,31$). A variação média ajustada da linha de base na pontuação geral do *Pediatric Qualidade Rinoconjuntivite of Life Questionnaire* indicou uma maior diminuição (melhoria) para os pacientes no grupo budesonida (-0,38) do que aqueles no grupo placebo (-0,21) em um ano, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,33$).

Nos estudos placebo controle anteriores, Creticos *et al* avaliaram a eficácia do tratamento com o spray nasal aquoso budesonida, 64mcg uma vez ao dia, por 4 a 6 semanas, em crianças e adultos com RA demonstraram que melhoram a pontuação do índice nasal para os sintomas combinados de congestão nasal, coriza e espirros. Segundo Kim *et al*, a eficácia da budesonida pulverização nasal aquosa no tratamento da RA em crianças está bem estabelecida usando medidas objetivas de eficácia.

Os trabalhos de Bellodi *et al* mostraram uma redução não significativa de rinorreia, prurido nasal e espirros após o tratamento, pode ser, provavelmente, devido ao baixo número de pacientes com queixa destes sintomas, ao entrar no estudo e ao baixo escore de sintomas.

Os trabalhos de Kim *et al* indicaram que aproximadamente metade dos pacientes pediátricos tiveram controle de sintomas substancial ou total ou com budesonida spray nasal aquosa ou placebo, e não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação global entre os dois grupos de tratamento. O grupo de budesonida pulverização nasal aquosa mostrou um aumento do uso de medicação de resgate, o que pode indicar que estes pacientes tinham RA mais grave do que o grupo tratado com placebo.

Dois estudos avaliaram os efeitos supressivos mensuráveis sobre a função do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA). Murphy *et al* concluíram que o tratamento com budesonida spray nasal aquoso, 64 mcg (32 mcg em cada narina) uma vez por dia , durante um ano não afetou a velocidade de crescimento ou altura e foi bem tolerada em crianças de 4 a 8 anos, com RA perene. Os coeficientes de cortisol - creatinina urinária de 24 horas, que

foram semelhantes para a budesonida e placebo ao longo do estudo, indicaram nenhum efeito mensurável de tratamento em função do eixo HPA. Kim *et al* mostraram que a administração única diária de budesonida spray nasal aquoso (64 mcg) por seis semanas consecutivas, não tem efeitos supressivos mensuráveis sobre a função do eixo HPA em pacientes com idade entre 2 a 5 anos com rinite alérgica. Além disso, o cumprimento com o tratamento do estudo era muito alta e semelhante entre os grupos, sugerindo que a ausência de efeitos significativos de budesonida pulverização nasal aquosa sobre a função do eixo HPA não se deveu a doentes que não conseguiram aderir ao tratamento.

No trabalho de Murphy, o desfecho primário do estudo foi a diferença média de velocidade de crescimento desde o início até um ano (ou avaliação final) de tratamento entre o grupo de budesonida spray nasal aquosos e o grupo placebo. Esta variável tem sido recomendada em um projeto de orientação da *Food and Drug Administration* (FDA) como a medida preferida dos efeitos de crescimento durante o tratamento com corticosteróides inalados e intranasal.

Nos estudos de Meyer *et al* demonstram que o tratamento com budesonida nasal inibe exsudação de plasma e hiperresponsividade exsudativa em crianças que sofrem de RA sazonal. Estes dados indicam que a RA, independentemente da idade, é caracterizada por processos inflamatórios glucocorticosteróides-sensível. Por isso, o monitoramento das propriedades exsudativas da mucosa nasal é potencialmente valioso para a avaliação dos efeitos do tratamento em crianças que sofrem de RA. Os resultados do estudo são consistentes com os relatórios anteriores, conforme Benson *et al.*, em um estudo envolvendo 60 crianças em idade escolar com RA, observaram redução tanto em número de eosinófilos quanto de interleucina-5 durante a RA sazonal.

Nos estudos Li *et al*, a irrigação nasal salina em combinação com spray nasal menos dosagem de esteróide é eficaz no controle da RA. Além disso, observou-se uma melhoria significativa nos valores médios de transporte mucociliar (MCC) e as concentrações médias de molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM-1) em secreções nasais após a irrigação. A irrigação nasal salina pode facilitar a ação dos esteróides intranasais, limpando o muco nasal através de um efeito físico direto. Com base nestes resultados, a irrigação nasal salina em combinação com menos esteróide tópico deve ser visto como uma boa opção de tratamento adjuvante para o alívio de RA, uma vez que é eficaz, barato, tem menos efeitos colaterais.

Alguns autores têm relatado anteriormente que a lavagem nasal é eficaz no tratamento da RA sazonal em adultos e em crianças. Como afirma Garavello *et al* provavelmente relacionado com a remoção de secreções nasais, ou redução dos valores médios de transporte mucociliar, ou uma combinação dos dois efeitos. Além disso, a irrigação nasal pode trabalhar por remoção dos mediadores inflamatórios, tais como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e contidos no muco nasal.

Os trabalhos de Li *et al* mostraram a eficácia com base na melhoria em ambos os pacientes, só budesonida e budesonida + salina com duração de 8 e 12 semanas. Os resultados são melhores quando houve redução da budesonida spray nasal de 128mcg ou 64 mcg, para uma dose menor no controle da RA.

Os trabalhos de Bellodi *et al* avaliou que em crianças com infecções recorrentes das vias aéreas superiores e obstrução nasal crônica, o tratamento a curto prazo com budesonida foi associado com uma redução significativa da inflamação neutrofílica e da severidade da obstrução nasal. Não há alterações nos parâmetros avaliados em crianças tratadas com solução salina em aerossol.

Com relação aos eventos adversos foram observados em três dos seis estudos. Os eventos tosse e infecção respiratória foram relatados em três estudos. Além desses, foi relatado também faringite e infecção viral por Fokkens *et al* e Murphy *et al*, já o eventos de febre, dor de cabeça e otite por Kim *et al* e Murphy. Nesses três estudos, os eventos adversos foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento.

VII. CONCLUSÕES

- 1- O número reduzido de ensaios clínicos randomizados que tenham como objetivo Revisar a literatura a respeito da eficácia da budesonida no tratamento da rinite alérgica em crianças e adolescentes é uma limitação dessa revisão sistemática. Além disso, não houve homogeneidade entre os artigos, as intervenções e a amostra utilizada foram diferentes, o que dificulta a comparação entre os estudos.
- 2- Os critérios de indicação para uso dos corticoides intranasal são: rinite moderada grave intermitente, leve persistente, moderada grave persistente e doenças atópicas associadas.
- 3- Os eventos adversos mais encontrados foram: tosse, infecção respiratória, faringite, infecção viral, febre, cefaléia e otite.
- 4- Budesonida é eficaz na redução dos sintomas da RA.
- 5- Faz-se necessário a realização de estudos com grau de recomendação e força de evidência elevadas dentro da faixa etária apresentada no estudo.

VIII. SUMMARY

Introduction: Allergic rhinitis (RA) is defined as inflammation of the nasal mucosa, induced by exposure to allergens that after sensitization trigger an inflammatory response mediated by immunoglobulin E (IgE). The main symptoms include watery rhinorrhea, nasal obstruction, sneezing, nasal itching and eye symptoms such as itching and conjunctival hyperemia, which are reversible spontaneously or with treatment. Allergic rhinitis can be considered the most prevalent disease among chronic respiratory diseases in children and adolescents. **Objective:** To review the literature regarding the efficacy of budesonide in the treatment of allergic rhinitis in children and adolescents. **Methodology:** This is a literature review including clinical trials evaluating the use of budesonide in this age group, written in Portuguese, English and Spanish, free access and disseminated since 2000. **Results:** Six randomized and controlled trial (ERC) were selected for this systematic review. A total of 567 patients were included. The duration of the studies ranged from 10 days to 1 year. The diagnosis of RA was confirmed by a positive skin test allergen(s). The standard dose was 64, 128 and 250 mcg / day. The flexible dose ranged from 256, 128, 64 mcg / day at an initial dose of 256 mcg / day. **Discussion:** In most studies enrolls greater reduction in nasal symptoms in the experimental group as the main outcome observed. Regarding the assessment of treatment efficacy of budesonide in reducing symptom scores, there were mixed results, depending on the study noted. As for measurable suppressive effects on the function of the hypothalamic - pituitary - adrenal (HPA), there was no impairment of the growth spurt of the patients treated with this drug. **Conclusion:** Some items did not achieve significant reduction of rhinorrhea, nasal itching, sneezing and obstruction after treatment probably due to the low number of patients complaining of these symptoms, and low symptom scores at study entry. No severe symptoms at onset of treatment, the drugs have less room to improve symptoms and show differences between them.

Keywords: 1 - Rhinitis; 2 - Budesonide

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguiar FAB, Campos CRP. Estudo Prospectivo Comparativo e Controlado por Placebo dos Efeitos da Mometasona e da Triancinolona Intranasais no Tratamento de Pacientes com Rinite Alérgica. *Moreira Jr. Editora*. 2006. 211-214.
2. Andrade CR, Ibiapina CC, Champs NS, Gomes DL, Rassi T, Coscarell S. Rinite alérgica: implicações terapêuticas. *Rev Med Minas Gerais* 2006; 16 (4 Supl 4): S233-7.
3. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. III Consenso Brasileiro sobre Rinites. São Paulo 2012; 75 (Supl 6): 1-52.
4. Bellodi S, Tosca MA, Pulvirenti G, Petecchia L, Serpero L, Silvestri M, *et al*. Activity of Budesonide on Nasal Neutrophilic Inflammation and Obstruction in Children With Recurrent Upper Airway Infections A Preliminary Investigation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (2006) 70, 445-452.
5. Benninger M, Ahmad N, Marple B. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003;129: 739-50
6. Benson M, Strannega IL, Wennergren G, Strannega O. Interleukin-5 and interleukin-8 in relation to eosinophils and neutrophils in nasal fluids from school children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 178-85.
7. Brett E, Stanaland MD. Once-Daily Budesonide Aqueous Nasal Spray for Allergic Rhinitis: A Review. Florida. *Clin Ther*. 2004; 26(4):473-92
8. Crawford B, Stanford RH. Wong, AY. Dalal, AA. Bayliss, MA. Psychometric Validation of the Experience With Allergic Rhinitis Nasal Spray Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas*. 2011 July; 2: 127-133.
9. Creticos P, Fireman P, Settupane G, Bernstein D, Casale T, Schwartz H; Rhinocort Aqua Study Group. Intranasal budesonide aqueous pump spray (Rhinocort Aqua) for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19: 285-294.
10. Denise SUR, Stephanie MD, Scandale MD. Treatment of Allergic Rhinitis. David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, California. *Am Fam Physician*. 2010 Jun 15;81(12):1440-1446.
11. Dolci JEL, Dolci ELL. Rinite alérgica - Como Diagnosticar e Tratar. *Moreira Jr. Editora*. 2010; V67/95-99.
12. Fokkens WJM, Cserha'ti E, Santos JML, Praca F, van Zanten MD, Schade A, *et al*. Budesonide Aqueous Nasal Spray is an Effective Treatment in Children With Perennial Allergic Rhinitis, With an Onset of Action Within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 279-284.
13. Garavello W, Di Berardino F, Romagnoli M, Sambataro G, Gaini R M. Nasal rinsing with hypertonic solution: an adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 310-314.
14. GIL AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.
15. Hardjojo A, Lynette PC, Shek PS. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges. *Asia Pac Allergy*. 2011; 1(3): 115-122.
16. Ibiapina CC, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR, Cruz Filho, AAS. Rinite Alérgica: Aspectos Epidemiológicos, Diagnósticos e Terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(4):230-240.
17. Kamei *et al*. Effects of single therapeutic doses of promethazine, fexofenadine and olopatadine on psychomotor function and histamine-induced wheal- and flare-responses: a randomized double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Arch Dermatol Res*. 2012; 304(4): 263-272.

18. 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- 67.
19. Kumar R, Kumar D, Parakh A. Fluticasone furoate: A new Intranasal Corticosteroid. Department of Pediatrics, Lady Hardinge Medical College and Kalawati Saran Children's Hospital, New Delhi, India, 2012; V 58, 79-8.
20. Li H, Quan S, Kejun Z, Hongyan J, Lei C, Jianbo S, Geng X. Nasal Saline Irrigation Facilitates Control of Allergic Rhinitis by Topical Steroid in Children. *ORL* 2009; 71:50-55.
21. Maiti, R , Jaida J. Rahman, J, Gaddam R. Palani, A. Olopatadine hydrochloride and rupatadine fumarate in seasonal allergic rhinitis: A comparative study of efficacy and safety. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011; 2(4): 270–276.
22. MEDEIROS, JB. Redação Científica: a prática de fichamentos, resumos e resenhas. 4 ed. São Paulo: Atlas, 2000.
23. Meltzer EO. Clinical and antiinflammatory effects of intranasal budesonide aqueous pump spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81: 128–134.
24. Meyer P, Andersson M, Persson CGA, Greiff L. Steroid-Sensitive Indices of Airway Inflammation in Children With Seasonal Allergic Rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 60-65.
25. Min, Yang-Gi. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010; 2(2): 65–76.
26. MINAYO, MCS (Org.). Pesquisa Social: teoria, método e criatividade. 19 ed. Rio de Janeiro: Vozes, 2001.
27. Mion, OG. Estudo Futura: Avaliação da eficácia e segurança do fumarato de rupatadina no tratamento da rinite alérgica persistente. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75(5): 673-9.
28. Murphy KD, Uryniak TMS, Simpson B, O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:723–730.
29. Neto HJC, Rosário CS, Rosário NA. Corticosteroides intranasais. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* – Vol. 33. N° 2, 2010.
30. O'Neil E, Malmhäll C, Samitas K, Pullerits T, Bossios A, Lötvall J. Quantitative expression of osteopontin in nasal mucosa of patients with allergic rhinitis: Effects of Pollen Exposure and Nasal Glucocorticoid Treatment. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1): 28.
31. Peter WH, Fabienne D, Kris D, Mark P, Jan L C, Sabina G. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy.* 2012; (2): 9.
32. Petersen H, Kullberg A, Edsbäcker S , Greiff L. Retenção Nasal de Budesonida e Fluticasona no Homem: Formação de vias mucosas budesonida-ésteres *in vivo*. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51 (2): 159-163.
33. Ribeiro, JD. Toro, AA DC. Baracat, ECE. Antileucotrienos no Tratamento da Asma e Rinite Alérgica. *Jornal de Pediatria* 2006; Vol. 82, N°5(Supl).
34. Santos, ACS. Caixeta, JAS. Sakae, AC. Weckx, LLM. Rinite Alérgica – Como Diagnosticar e Tratar. Moreira Jr. Editora. 2010; V 68 N 11, 322-328.
35. Silva P, Farmacologia. 8. ed. Brasil: Guanabara Koogan; 2010.
36. Small, P. Kim, H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011; 7(Suppl 1): S3.