

# Corticoterapia nasal em crianças com rinite alérgica - Que efeito no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e no crescimento?

## Nasal corticotherapy in children with allergic rhinitis - What effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth?

Mónica Caixa • Sílvia Alves • Joana Castro • Sérgio Martins • Luís Antunes

### RESUMO

**Objectivo:** Revisão da literatura referente à segurança da corticoterapia nasal no tratamento da rinite alérgica em crianças, enfatizando o risco de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e de atraso de crescimento. **Material e métodos:** Pesquisa de artigos científicos publicados entre 2000 e 2010, excluindo-se os referentes à corticoterapia nasal no tratamento de qualquer outra patologia que não a rinite alérgica. **Resultados:** Os corticóides nasais de segunda geração (fluticasona e mometasona) associam-se a um menor risco de efeitos adversos sistémicos, pela menor biodisponibilidade que apresentam. Nenhum corticóide nasal se associou a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal em doses recomendadas; dois estudos implicaram beclometasona e budesonido num atraso de crescimento estatisticamente significativo, embora não seja conhecido o efeito na estatura final. **Conclusão:** Os corticóides nasais não parecem afectar de forma significativa o crescimento, pelo que devem ser incluídos na terapêutica da rinite alérgica em crianças, não descurando a importância da monitorização periódica do crescimento.

**Palavras-chave:** rinite alérgica, crianças, corticóides nasais, efeitos adversos sistémicos, eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, crescimento.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the literature concerning the safety of nasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis in children, emphasizing the risk of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression and growth retardation. **Material and methods:** We reviewed scientific articles published between 2000 and 2010, excluding those describing the use of corticotherapy for any disease other than allergic rhinitis. **Results:** The second generation nasal corticosteroids (fluticasone and mometasone) have a reduced risk of systemic side effects, due to lower bioavailability. We found that no nasal corticosteroids were associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in the recommended doses; although we found two studies implicating beclomethasone and budesonide with significant growth retardation, they did not observe the effect on final height. **Conclusion:** Nasal corticosteroids do not appear to affect growth significantly in children and thus should be included in the treatment of allergic rhinitis, however with periodic monitoring of growth. **Keywords:** allergic rhinitis, children, nasal corticosteroids, systemic side effects, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, growth.

### INTRODUÇÃO

A rinite alérgica é a patologia crónica mais frequente na população pediátrica, afectando mais de 40% das crianças<sup>1</sup>. Na maior parte dos casos é necessária uma intervenção precoce no sentido de minimizar o impacto negativo na qualidade de vida e o risco de desenvolvimento de outras patologias associadas (sinusite, otite média crónica e asma)<sup>2,3</sup>. Medidas de controlo ambiental geralmente não são suficientes, sendo necessária uma terapêutica regular para o controlo dos sintomas<sup>2,4</sup>. Os corticóides nasais são apontados como a opção farmacológica mais efectiva no tratamento da rinite alérgica, sobretudo nos casos de doença persistente, moderada a grave, em que os anti-histamínicos locais ou orais não obtêm um alívio sintomático<sup>5</sup>. Apesar dos estudos considerarem segura

#### Mónica Caixa

Interna do Internato Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta

#### Sílvia Alves

Interna do Internato Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta

#### Joana Castro

Interna do Internato Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta

#### Sérgio Martins

Assistente Hospitalar do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta

#### Luís Antunes

Director do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta

#### Correspondência

Mónica Caixa

Serviço de Otorrinolaringologia

Hospital Garcia de Orta, Av. Torrado da Silva, 2801-951 Almada, Portugal

E-mail: monicacaixa@hotmail.com

Telemóvel: 96 773 16 74

a utilização destes fármacos na população pediátrica, a corticoterapia nasal prolongada em crianças continua a revestir-se de alguma preocupação pelo risco de efeitos sistémicos adversos.

Este artigo tem como objectivo uma breve revisão da literatura no que diz respeito à segurança dos corticóides nasais no tratamento da rinite alérgica em crianças, enfatizando o risco de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR) e de atraso de crescimento.

## MÉTODOS

A metodologia utilizada para a realização deste trabalho incluiu a pesquisa de artigos científicos disponíveis na base de dados MEDLINE (publicados entre 2000 e 2010), através da utilização de termos como corticóides nasais, crianças, rinite alérgica, efeitos adversos sistémicos, eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, crescimento.

Foram excluídos os artigos referentes à corticoterapia nasal nas crianças no tratamento de qualquer outra patologia que não a rinite alérgica.

### Determinantes da actividade sistémica dos corticóides nasais

Diferentes moléculas foram desenvolvidas ao longo dos anos com o objectivo de otimizar o efeito terapêutico local e de minimizar os efeitos sistémicos<sup>6</sup> - budesonido, beclometasona e acetonido, são exemplos de fármacos de primeira geração, em oposição aos corticóides nasais de segunda geração, mais recentes (fluticasona e mometasona).

Os efeitos sistémicos dos corticóides nasais estão em relação com a sua biodisponibilidade sistémica, determinada em parte pela lipossolubilidade, pelo grau de absorção, pelo metabolismo e pela ligação a proteínas plasmáticas – propriedades que diferem entre as várias moléculas disponíveis<sup>7</sup>.

A cavidade nasal retém cerca de 30% do corticóide intranasal<sup>8</sup>; os fármacos mais lipofílicos e com dissolução lenta (fluticasona, mometasona) apresentam um maior tempo de permanência na cavidade nasal, o que determina maior clearance mucociliar e menor absorção sistémica<sup>9</sup>.

A restante fracção de corticóide administrado via intranasal (70%), é deglutida; de uma maneira geral, todos os corticóides nasais apresentam elevada extracção e metabolização hepáticas (exemplo: 99% para a mometasona e fluticasona, 90% para o budesonido)<sup>7,8</sup>. No entanto, a fracção livre do fármaco (responsável pelos efeitos sistémicos) parece ser menor no caso da mometasona e da fluticasona e maior no caso do budesonido e da beclometasona<sup>10</sup>.

Da conjugação de todos estes factores, depreende-se que o principal determinante da biodisponibilidade sistémica é a absorção através da mucosa respiratória, uma vez que neste caso não existe mecanismo de inactivação como ocorre com a maior parte do fármaco deglutido<sup>6</sup>. Deste modo, fármacos mais

hidrossolúveis (budesonido e beclometasona) estão em relação com uma maior biodisponibilidade sistémica (34 e 44%, respectivamente) em oposição àqueles mais lipossolúveis (fluticasona e mometasona), os quais apresentam biodisponibilidades sistémicas significativamente menores (1 e 0.1%, respectivamente) e, assim, menor risco de efeitos adversos sistémicos<sup>11</sup>.

### Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal

Diversos estudos avaliaram a actividade do eixo HHSR em crianças com rinite alérgica sob corticoterapia nasal. Dois tipos de teste são utilizados: doseamento do cortisol (plasmático basal ou urinário de 24h); e resposta à estimulação com cosintropina (análogo da hormona adrenocorticotrópica), este último com maior sensibilidade na avaliação do eixo HHSR<sup>5,12</sup>.

Num estudo randomizado, caso-controlo, o budesonido administrado na dose de 200µg ou 400µg, uma vez ao dia, durante 4 semanas, não conduziu a alterações estatisticamente significativas nos níveis de cortisol urinário de 24h<sup>13</sup>; igualmente, a mesma dose de beclometasona administrada durante 12 meses não se associou a alterações significativas nos níveis de cortisol plasmático<sup>14</sup>. Por sua vez, beclometasona e budesonido administrados na dose de 400µg, duas vezes ao dia, durante 4 dias, associaram-se a uma diminuição do nível de cortisol urinário de 24h<sup>15</sup>. Este último resultado é consistente com o risco de supressão do eixo HHSR em crianças, quando se utilizam corticóides nasais em doses diárias não recomendadas, superiores a 400µg<sup>16</sup>. A administração de propionato de fluticasona na dose de 100 ou 200µg, uma vez ao dia, durante 14 dias, não conduziu a alterações significativas dos níveis de cortisol basal<sup>17</sup>. O mesmo fármaco administrado na dose de 200µg, uma vez ao dia, durante 4 dias, associou-se a uma diminuição do cortisol urinário de 24h, embora com resposta normal à estimulação com cosintropina<sup>18</sup>. Da mesma forma, furoato de mometasona administrado nas doses de 50, 100 e 200µg, uma vez ao dia, durante 14 dias, não se associou a alterações significativas nos níveis de cortisol urinário de 24h<sup>19</sup>; a resposta à estimulação com cosintropina também não apresentou alterações após administração de furoato de mometasona em doses compreendidas entre 200 e 400µg uma vez ao dia, durante 36 dias<sup>20</sup>.

### Atraso de crescimento

O atraso de crescimento parece ser um indicador mais sensível do efeito sistémico dos corticóides nasais do que a supressão do eixo HHSR, sendo a avaliação do crescimento realizada em estudos a curto e a médio/longo prazo (< 6 meses e ≥ 6 meses, respectivamente)<sup>5,21</sup>. A beclometasona administrada na dose de 168µg, duas vezes ao dia, durante 12 meses, conduziu a um atraso de crescimento quando comparado com o grupo placebo: a diferença na taxa de crescimento evidenciou-se logo no primeiro mês de tratamento e manteve-se

estatisticamente significativa ao longo dos 12 meses de estudo (com uma diferença de 0.9cm na taxa de crescimento médio final entre ambos os grupos,  $p < 0.01$ )<sup>22</sup>.

Resultados contrastantes foram obtidos em dois estudos envolvendo a utilização de budesonido: administrado em spray aerossol na dose de 200µg, duas vezes por dia, durante 6 semanas, conduziu a uma redução estatisticamente significativa da taxa de crescimento<sup>23</sup>; o mesmo não se verificou quando administrado em spray aquoso na dose de 400µg, uma vez por dia<sup>5</sup>. As diferenças obtidas podem relacionar-se com as diferentes formas de distribuição do fármaco e com a vantagem da sua administração apenas uma vez ao dia<sup>5</sup>. O furoato de fluticasona administrado na dose de 110µg, uma vez ao dia, durante 12 semanas não se associou a um atraso de crescimento<sup>24</sup>; um estudo semelhante realizado ao longo de 12 meses, também não identificou atraso de crescimento em crianças tratadas com fluticasona na dose de 200µg, administrada uma vez ao dia<sup>5</sup>.

Não se identificou diminuição da taxa de crescimento após 12 meses de tratamento com mometasona administrada na dose de 100µg, uma vez ao dia<sup>5</sup>; da mesma forma, mometasona na dose de 100 ou 200µg, administrada uma vez ao dia, por 2 semanas, também não implicou um atraso de crescimento<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

Quando utilizados em doses recomendadas, os corticóides nasais não parecem associar-se a uma supressão do eixo HHSR; alguns estudos encontraram diferenças estatisticamente significativas na taxa de crescimento de crianças tratadas com corticóides nasais de primeira geração; no entanto, as consequências deste atraso de crescimento são desconhecidas, sendo importante a realização de estudos que relacionem a corticoterapia nasal com a estatura final destas crianças. De uma forma geral, os fármacos de primeira geração pareceram ser seguros para tratamentos a curto prazo; os riscos de supressão do eixo HHSR e de atraso de crescimento em tratamentos mais prolongados, podem ser minimizados através dos corticóides nasais de segunda geração<sup>21</sup>. Desta forma, os corticóides intranasais estão aprovados no tratamento da rinite alérgica em crianças, embora não deva ser descurada a monitorização periódica do crescimento, bem como a importância da administração da menor dose eficaz no controlo dos sintomas, preferencialmente numa toma diária e pela manhã, o que permite um menor efeito disruptivo do eixo HHSR<sup>5</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(5):147-334.
2. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr. Drugs*. 2004; 6(4):233-50.
3. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, et al. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101(5):633-37.
4. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1998;85:478-518.
5. Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Safety*. 2004; 27(12):883-98.
6. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J of Otolaryngol*. 2008; 29(6):403-13.
7. Hochhaus G, Sahasranaman S, Derendorf H, Möllmann H. Intranasal glucocorticoid delivery: competition between local and systemic effects. *STP Pharma Sciences*. 2002; 12:23-31.
8. Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf*. 2000; 23(1):11-33.
9. Trangsrud AJ, Whitaker AL, Small RE. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. *Pharmacotherapy*. 2002; 22:1458-67.
10. Rohatagi S, Bye A, Falcoz C, Mackie AE, et al. Dynamic modeling of cortisol reduction after inhaled administration of fluticasone propionate. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36(10):938-41.
11. Daley-Yates PT, Richards HR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships for intranasal corticosteroids (INCS). *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(2):362-375.
12. Boner AL. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(1):32-9.
13. Agertoft L, Wolthers OD, Fuglsang G, Pedersen S. Nasal powder administration of budesonide for seasonal rhinitis in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993; 4(3):152-56.
14. Synnerstad B, Lindqvist N. A clinical comparison of intranasal budesonide with beclomethasone dipropionate for perennial allergic rhinitis: a 12 month study. *Br J Clin Pract*. 1996; 50(7):363-66.
15. Wihl JA, Andersson KE, Johansson SA. Systemic effects of two nasally administered glucocorticosteroids. *Allergy*. 1997; 52(6):620-26.
16. Passalacqua G, Canonica G, Bachert P, Davies RJ, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy*. 2000; 55:16-33.
17. Grossman J, Banov C, Bronsky EA, Nathan RA. Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics*. 1993; 92(4):594-99.
18. Knutsson U, Stiernä P, Marcus C, Carlstedt-Duke J, et al. Effects of intranasal glucocorticoids on endogenous glucocorticoid peripheral and central function. *J Endocrinol*. 1995; 144(2):301-10.
19. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther*. 1997; 19(6):1330-39.
20. 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(1):27-38.
21. Galant SP, Wilkinson R. Clinical prescribing of allergic rhinitis medication in the preschool and young school age child. *BioDrugs*. 2001; 15(7):453-63.
22. David PS, Gary SR, Eli OM, Paul C, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics*. 2000; 105(2):1-7.
23. Valotis A, Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res (Online Ed.)* 2007; 8(1):54.
24. Gradman J, Caldwell MF, Wolthers OD. A 2-week, crossover study to investigate the effect of fluticasone furoate nasal spray on short-term growth in children with allergic rhinitis. *Clinical therapeutics*. 2007; 29(8):1738-47.