



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

LUCAS BISSACOTT MATHIAS

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DE TRÊS MARCAS DE  
BUDESONIDA EM ADULTOS COM RINITE ALÉRGICA:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PROSPECTIVO**

---

Londrina  
2022

LUCAS BISSACOTT MATHIAS

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DE TRÊS MARCAS DE  
BUDESONIDA EM ADULTOS COM RINITE ALÉRGICA:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PROSPECTIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Estadual de  
Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri

Londrina  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

M431c Mathias, Lucas Bissacott.

Comparação da eficácia de três marcas de Budesonida em adultos com rinite alérgica : Ensaio clínico randomizado prospectivo / Lucas Bissacott Mathias. - Londrina, 2022.  
75 f. : il.

Orientador: Marco Aurélio Fornazieri.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Rinite alérgica - Tese. 2. Corticoides - Tese. 3. Ensaio clínico - Tese. 4. UPSIT - Tese. I. Fornazieri, Marco Aurélio. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

LUCAS BISSACOTT MATHIAS

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DE TRÊS MARCAS DE  
BUDESONIDA EM ADULTOS COM RINITE ALÉRGICA:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PROSPECTIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Estadual de  
Londrina.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Edwin Tamashiro  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -  
Universidade de São Paulo – FMRP – USP

---

Prof. Dr. André Armani  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 29 de setembro de 2022

À Maria, minha querida mãe.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador pela oportunidade e apoio na elaboração deste projeto.

Agradeço a todos que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a Universidade Estadual de Londrina pela estrutura oferecida.

MATHIAS, Lucas Bissacott. **Comparação da eficácia de três marcas de budesonida em adultos com rinite alérgica:** ensaio clínico randomizado prospectivo. 2022. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## RESUMO

**Introdução:** A rinite alérgica (RA) é doença inflamatória crônica prevalente e ainda subestimada, caracterizada por prurido, espirros, rinorreia e congestão nasal. O tratamento padrão-ouro para a rinite alérgica são os corticosteroides tópicos, devido ao seu perfil de segurança e eficácia no controle da inflamação da mucosa nasal. Para aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamentos similares de uso tópico não necessitam de testes de quantificação de biodisponibilidade. Diferenças na eficácia dos corticosteroides nasais às vezes são percebidas pelos pacientes, mas ainda não foram esclarecidas. **Objetivos:** Comparar a eficácia de três marcas de budesonida nasal tópica disponíveis no Brasil no tratamento da rinite alérgica. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado de superioridade, prospectivo, aberto, envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de rinite alérgica moderada/grave. Cinquenta e sete indivíduos foram randomizados em três grupos. Cada grupo foi submetido a um ciclo de tratamento de 4 semanas com uma das três marcas de budesonida nasal tópica atualmente disponíveis no Brasil: Budecort Acqua® (referência), Busonid® (referência) e Noex® (similar). Cada paciente foi submetido a testes de função olfatória (Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia - UPSIT), questionários de obstrução nasal (Escala para Avaliação do Sintoma de Obstrução Nasal - NOSE e Pico de Fluxo Inspiratório Nasal - PNIF) e questionários de controle de sintomas (Teste de Avaliação de Controle da Rinite - RCAT) antes e depois do tratamento. Os resultados foram analisados por meio de Análise de Variância ANOVA (complementada pelo teste de Tukey) ou Kruskal-Wallis para fins de comparação entre os três grupos. **Resultados:** Dezenove pacientes receberam Budecort Acqua®, 19 Busonid® e 19 Noex®. Dos 57 pacientes randomizados, 50 retornaram para coleta de dados após 4 semanas de tratamento. O número de desistências não foi estatisticamente significativo entre os grupos ( $p=0,13$ ). Todos os testes UPSIT, PNIF, NOSE e RCAT melhoraram significativamente após 4 semanas de intervenção nos três grupos estudados ( $p<0,01$ ). Nenhum dos testes apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparados entre os grupos, tanto nos valores pré quanto nos valores pós-tratamento, nas análises de dados *intention-to-treat* (ITT) e *per protocol* (PP), respectivamente: UPSIT ( $p=0,24$  e  $p=0,26$ ), PNIF ( $p=0,83$  e  $p=0,79$ ), NOSE ( $p=0,74$  e  $p=0,58$ ) e RCAT ( $p=0,23$  e  $p=0,14$ ). Nenhum efeito adverso grave foi relatado em nenhum dos três grupos analisados pelo presente estudo. **Conclusão:** Este estudo demonstrou que a forma similar da budesonida nasal e dois medicamentos referência correspondentes têm eficácia semelhante no tratamento da RA. Mais ensaios clínicos são necessários para comparar a eficácia e segurança entre medicamentos referência e genéricos/similares a longo prazo.

**Palavras-chave:** rinite alérgica; corticoides; ensaio clínico; UPSIT.

MATHIAS, Lucas Bissacott. **Effectiveness comparison of three budesonide brands in adults with allergic rhinitis**: prospective randomized clinical trial. 2022. 75 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## ABSTRACT

**Introduction:** Allergic rhinitis (AR) is a prevalent and still underestimated chronic inflammatory disease, characterized by itching, sneezing, rhinorrhea and nasal congestion. The gold standard treatment for allergic rhinitis is topical corticosteroids, due to their safety profile and efficacy in controlling nasal mucosa inflammation. For approval by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), generic drugs for topical use do not require bioavailability quantification tests. Differences in the effectiveness of nasal corticosteroids are sometimes noticed by patients, but they have not yet been clarified. **Objectives:** To compare the effectiveness of topical nasal budesonide brands available in Brazil in the treatment of allergic rhinitis. **Methods:** An open label, prospective, superiority randomized clinical trial was conducted, involving patients with a confirmed diagnosis of moderate-severe AR. Fifty-seven individuals were randomized into three groups. Each group underwent a 4-week treatment cycle with one of the three brands of topical nasal budesonide currently available in Brazil: Budecort Acqua® (brand-name), Busonid® (brand-name) and Noex® (generic). Each patient was submitted to olfactory function tests (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT), nasal obstruction questionnaire (Nose Obstruction Symptom Rating Scale, NOSE), Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) and the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) before and after treatment. The results were analyzed using Analysis of Variance ANOVA (complemented by Tukey's test) and Kruskal-Wallis, for comparison purposes among the three groups. **Results:** Nineteen patients received Budecort Acqua®, 19 Busonid® and 19 Noex®. Of the 57 randomized patients, 50 returned for data collection after 4 weeks of treatment. The number of dropouts was not statistically significant among the groups ( $p=0.13$ ). All tests UPSIT, PNIF, NOSE and RCAT, significantly improved after 4 weeks of intervention in the three groups studied ( $p<0.01$ ). None of the tests showed a statistically significant difference when compared among the groups, both pre- and post-treatment values, in both ITT and PP data analyses, UPSIT ( $p=0.24$  and  $p=0.26$ ), PNIF ( $p=0.83$  and  $p=0.79$ ), NOSE ( $p=0.74$  and  $p=0.58$ ) and RCAT ( $p=0.23$  and  $p=0.14$ ). No serious adverse effects were reported in any of the three groups analyzed by the present study. **Conclusion:** This study showed that the generic form of nasal budesonide and two corresponding brand drugs have similar efficacy in the treatment of AR. Further trials are required to compare the efficacy and safety of generic and brand-name drugs on a long-term basis.

**Key words:** allergic rhinitis; corticosteroids; clinical trial; UPSIT.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Classificação da rinite alérgica conforme duração e intensidade dos sintomas .....	22
--	----

### ARTIGO

<b>Figura 1</b> – Bloxspot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Rhinitis Control Assesment Test (RCAT), Nasal Obtruction Symptom Rating Scale (NOSE) and Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) tests were evaluated by ANOVA, in intention-to-treat (ITT) data analysis .....	42
<b>Figura 2</b> – Bloxspot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when Rhinitis Control Assesment Test (RCAT) and Nasal Obtruction Symptom Rating Scale (NOSE) tests were evaluated by ANOVA, in per-protocol (PP) data analysis .....	43
<b>Figura 3</b> – Bloxpot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) and (Peak Nasal Inspiratory Flow) PNIF tests were evaluated by Kruskal-Wallis, in per-protocol (PP) data analysis .....	43

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

<b>Tabela 1</b> – Demographic data of the patients in the trial .....	44
<b>Tabela 2</b> – Results of pre- and post-treatment tests when comparing different brands of intranasal corticosteroids in intention-to-treat (ITT) data analysis .....	45
<b>Tabela 3</b> – Results of pre- and post-treatment test when comparing different brands of intranasal corticosteroids in per-protocol PP data analysis .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RA	Rinite alérgica
AR	<i>Allergic Rhinitis</i>
SPT	<i>Skin prick testing</i>
SSIgE	Imunoglobulina E sérica específica
UPSIT	Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia
RCAT	Teste de Avaliação de Controle da Rinite
NOSE	Escala para Avaliação do Sintoma de Obstrução Nasal
PNIF	Pico de Fluxo inspiratório Nasal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ITT	<i>Intentio-to-treat</i>
PP	<i>Per-protocol</i>
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1	RINITE ALÉRGICA .....	19
2.2	BIOEQUIVALÊNCIA .....	23
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
3.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	27
3.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	27
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
4.1	SUJEITOS .....	28
4.2	RANDOMIZAÇÃO, INTERVENÇÃO E CEGAMENTO .....	28
4.3	FÓRMULAS ESPECÍFICAS DAS TRÊS MARCAS DE BUDESONIDA NASAL .....	28
4.4	QUESTIONÁRIOS E OUTROS INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	29
4.5	ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA .....	30
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>55</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>56</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>62</b>
	<b>APÊNDICE A</b> – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	<b>62</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>63</b>
	<b>ANEXO A</b> – Parecer do comitê de ética em pesquisa .....	<b>63</b>
	<b>ANEXO B</b> – Critérios para inclusão no estudo .....	<b>67</b>
	<b>ANEXO C</b> – Questionário de primeira entrevista.....	<b>68</b>
	<b>ANEXO D</b> – Questionário de retorno .....	<b>70</b>

<b>ANEXO E</b> – Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) .....	71
<b>ANEXO F</b> – Teste de Avaliação de Controle da Rinite (RCAT) .....	72
<b>ANEXO G</b> – Escala para Avaliação do Sintoma de Obstrução Nasal (NOSE) .....	73
<b>ANEXO H</b> – Diário de uso de medicamento .....	74

## 1 INTRODUÇÃO

A rinite alérgica (RA) é doença inflamatória crônica prevalente e ainda subestimada, caracterizada por prurido, espirros, rinorreia e congestão nasal. É mediada por imunoglobulina E, com respostas de hipersensibilidade de fase rápida e tardia, desencadeadas por alérgenos ambientais (GREINER, 2011). As estimativas de sua prevalência variam muito, mas estudos epidemiológicos sugerem que 20 a 30% dos adultos e até 40% das crianças são afetados (MELTZER, 2016). Como a condição atópica mais prevalente, a RA merece uma compreensão completa de suas manifestações, diagnóstico e tratamento. Considerada trivial por muitos, a RA é uma fonte de profunda angústia para milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em bilhões de dólares em perda de produtividade. Os médicos da atenção primária à saúde devem rotineiramente rastrear essa condição porque os pacientes podem considerar seus sintomas como inevitáveis e deixar de mencioná-los (KAKLI, 2016). Uma história completa e exame físico são muitas vezes suficientes para fazer o diagnóstico. Testes adicionais estão disponíveis na forma de teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (ou *Skin prick testing* - SPT) e IgE sérica específica (SSIgE). Essas modalidades são normalmente usadas quando os pacientes não respondem ao tratamento inicial ou se a identificação de um alérgeno específico é importante para orientar a terapia (KAKLI, 2016). O tratamento padrão-ouro para a rinite alérgica são os corticosteroides tópicos (GREINER 2011), devido ao seu perfil de segurança e eficácia no controle da inflamação da mucosa nasal (VAN CAUWENBERGE, 2000; GREINER 2011). Por isso, muitas marcas de corticosteroides tópicos foram desenvolvidas e são amplamente utilizadas por pacientes com rinite alérgica (BOUSQUET, 2020; GREINER, 2011).

Para aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os medicamentos similares de uso tópico não requerem testes de quantificação de biodisponibilidade. As exigências restringem-se à comprovação da presença do medicamento, a mesma concentração em relação ao medicamento de referência e os mesmos excipientes em concentrações comparáveis (NETO, 1999). Apesar das normas estipuladas por essa agência reguladora, não são raras as queixas sobre o menor efeito clínico dos similares na prática médica diária. (SHRANK, 2011). Até onde sabemos, há apenas um estudo na literatura comparando marcas de budesonida tópica em pacientes com rinite alérgica, tendo demonstrado diferença na eficácia em favor da medicação referência. No entanto, este estudo não foi um ensaio clínico randomizado, não recebeu cegamento e utilizou métodos subjetivos e não validados para analisar a eficácia entre as drogas (GURDEEP, 2005).

Embora os medicamentos similares sejam mais baratos, existe um debate na literatura se as medicações referência e similares têm eficácia e tolerabilidade clinicamente equivalentes (Generic Pharmaceutical Association, 2013; CRAWFORD, 2006; DEL TACCA, 2009). Devido às poucas evidências na literatura, há preconceito e desconfiança por parte da classe médica em relação aos medicamentos similares (SHRANK, 2011) e sua real eficácia permanece incerta. Realizamos um ensaio clínico randomizado, utilizando métodos validados, para demonstrar se existem diferenças entre as marcas de budesonida nasal tópica na eficácia do tratamento da rinite alérgica.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 RINITE ALÉRGICA

A rinite é definida como inflamação da mucosa nasal e atinge até 40% da população. Entre todas as causas de inflamação da mucosa, a rinite alérgica (RA) é a mais comum, afetando 1 em cada 6 indivíduos. Os sintomas da RA interferem em todas as facetas da vida diária e estão associados à redução da qualidade do sono e do desempenho no trabalho (MENG, 2020; KAKLI, 2016; DYKEWICZ, 2010).

Estima-se que os gastos diretos de RA relacionados à saúde sejam entre US\$ 2 bilhões e US\$ 5 bilhões por ano, com uma perda adicional de US\$ 2 bilhões a US\$ 4 bilhões em produtividade anual. Uma coorte com mais de 8.000 trabalhadores norte-americanos revelou que a RA causou maior perda de produtividade do que qualquer outra doença, incluindo hipertensão, diabetes e doenças cardíacas, e foi responsável por aproximadamente um quarto de toda a perda de produtividade (SEIDMAN, 2015; LAMB, 2006).

A RA é mediada por imunoglobulina E, com respostas de hipersensibilidade de fase rápida e tardia, desencadeadas por alérgenos ambientais (GREINER, 2011). Mediadores inflamatórios são liberados por mastócitos, macrófagos, eosinófilos e linfócitos, quando entram em contato com a mucosa nasal após exposição ao alérgeno incitante. Os alérgenos mais comuns incluem partículas fecais de ácaros, pêlos de animais, fungos e pólenes. A identificação do agente incitante nem sempre é necessária para o tratamento eficaz da RA (ZHANG, 2021; KAKLI, 2016; SMALL, 2011).

Os sintomas clássicos da RA são congestão nasal, prurido nasal, espirros e rinorreia (MENG, 2020). A conjuntivite alérgica manifesta-se como prurido ocular e lagofthalmia, resultante de fisiopatogenia semelhante à RA e, não surpreendentemente, é uma comorbidade comum. Os sintomas alérgicos são muitas vezes confundidos com um quadro de resfriado comum pelos pacientes. Os graus de atopia variam de mínimo a grave e os sintomas de RA apresentam um padrão semelhante. Pacientes com RA moderada/grave, em comparação com aqueles com a forma leve da doença, apresentaram significativamente mais ansiedade, depressão, fadiga, problemas com interações sociais e sinais percebidos de disfunção cognitiva (DASS, 2017). Os sintomas da RA interferem no sono, levando à sonolência diurna e prejudicando a qualidade de vida (STUCK, 2004). Uma pesquisa prospectiva e transversal de 2007, identificando a percepção de sintomas entre pacientes, revelou que os sintomas relacionados à RA tiveram um impacto significativo no desempenho profissional ou escolar em 74% dos pacientes. Os padrões de sono

foram afetados por aproximadamente 50% dos pacientes, enquanto 61% dos pacientes relataram sentir-se cansados, 38% relataram sentir-se irritados e 23,5% relataram um mal-estar geral (KAKLI 2016; SCHATZ, 2007).

Como um distúrbio nasal mediado por alérgenos, a RA compartilha várias semelhanças com outra doença alérgica do trato respiratório inferior: a asma. Não surpreendentemente, as duas condições são frequentemente comórbidas; 85% dos pacientes com asma têm RA, enquanto 40% dos pacientes que sofrem de RA têm ou desenvolverão asma. Conseqüentemente, as diretrizes da *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) recomendam avaliar a presença de asma em pacientes com RA e vice-versa. Atualmente, é amplamente aceito que as vias aéreas superiores e inferiores representam um *continuum* do trato respiratório porque compartilham várias características fisiológicas e morfológicas. A ligação cruzada entre alérgenos e receptores de IgE resulta em vasodilatação da mucosa e conseqüente obstrução nasal, enquanto o mesmo processo produz broncoconstrição pela contração do músculo liso dos bronquíolos. A RA pode promover ou exacerbar a asma por meio de diferentes mecanismos. O gotejamento pós-nasal excessivo irrita o trato respiratório inferior, enquanto a respiração bucal preferencial permite que o ar frio e seco entre nos pulmões e potencialize a hiper-reatividade brônquica. Além disso, o reflexo rinobrônquico, uma resposta vagal mediada, pode causar constrição brônquica como resultado da estimulação nasal (KAKLI, 2016; NATHAN, 2009).

É importante distinguir a RA de outras formas de inflamação nasal, denominadas rinites não-alérgicas. A RA é geralmente diferenciada da rinite não-alérgica pela presença de SPT positivo ou SSIgE (HOYTE, 2018). A rinite não-alérgica pode ser classificada em 9 subtipos: infecciosa, eosinofílica não-alérgica, vasomotora, irritativa, ocupacional, medicamentosa, atrófica, hormonal e do atleta. A rinite hormonal inclui a rinite gestacional, que pode afetar 20% a 30% das gestações em qualquer idade gestacional e geralmente se resolve espontaneamente dentro de 2 semanas após o parto (KAKLI, 2016; SCARUPA, 2009; ELLEGARD, 2004). Espirros e prurido nasal são geralmente leves ou ausentes nas rinites não-alérgicas, uma característica chave na diferenciação com a RA. Os sintomas oculares também tendem a ser mínimos na rinite não-alérgica porque a disfunção está confinada à mucosa nasal e não representa uma resposta mediada por alergia subjacente (SCARUPA, 2009).

Uma história marcada por sintomas típicos de alergia é a base para o diagnóstico de RA. O diagnóstico é provável quando 2 ou mais dos sintomas clássicos de RA de congestão nasal, rinorréia, espirros e prurido estão presentes por mais de 1 hora na maioria dos dias (MIN, 2010). Embora uma anamnese detalhada seja fundamental no diagnóstico de RA, o exame físico é útil

para ajudar a descartar outras patologias ou comorbidades (SMALL, 2011). Os achados na rinoscopia anterior podem revelar uma mucosa eritematosa ou pálida com cornetos edemaciados. No entanto, isso também pode ser visto em rinites não-alérgicas. A rinoscopia é útil para determinar a presença de pólipos nasais ou desvio de septo, os quais podem causar obstrução persistente do fluxo aéreo nasal (WEBER, 2008). Os médicos devem atentar-se a gatilhos alérgicos de um paciente através da anamnese. Os alérgenos mais comuns que devem ser avaliados incluem pólen, ácaros, mofo, peles de animais, pisos têxteis e fumaça. Uma história familiar de doença atópica aumenta a probabilidade de RA. Medicamentos, incluindo anti-inflamatórios não esteroides, aspirina, anti-hipertensivos e descongestionantes nasais tópicos, podem precipitar ou piorar os sintomas (SEIDMAN, 2015; SMALL, 2011).

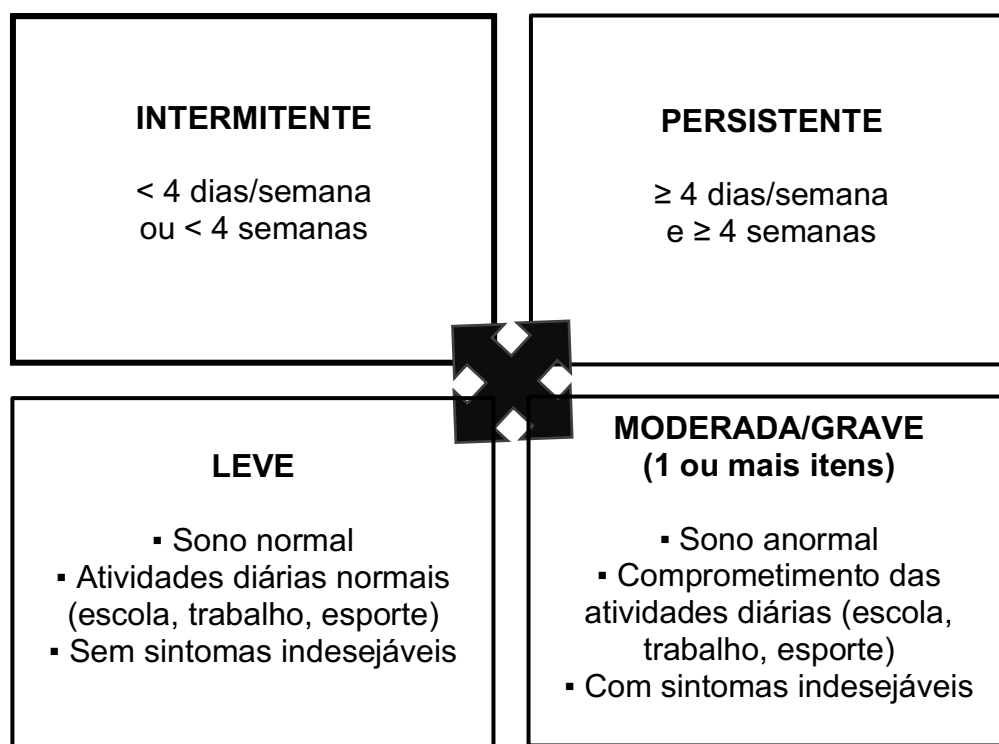
De acordo com as diretrizes publicadas pela *American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, o teste de alergia deve ser reservado para pacientes que (1) têm diagnóstico clínico de RA, mas não respondem ao tratamento empírico ou (2) requerem identificação do alérgeno específico para direcionar a terapêutica. O teste de alergia pode ser realizado com um SPT ou SS IgE (SEIDMAN, 2015). O SPT tem sido usado há mais de 100 anos para auxiliar no diagnóstico de condições atópicas mediadas por IgE e é considerado padrão-ouro (KAKLI, 2016). O SPT foi validado como um meio seguro e eficiente para o diagnóstico de alergia. Com resultados disponíveis em 15 a 20 minutos, o SPT permite a avaliação de vários alérgenos em uma única vez. As lancetas do SPT são projetadas para penetrar no estrato córneo, expondo a epiderme subjacente ao alérgeno em questão. Dispositivos de vários locais permitem testar até 10 alérgenos diferentes em um único teste (KAKLI, 2016). As únicas contraindicações absolutas do SPT são história de anafilaxia, gravidez, certos medicamentos que não podem ser descontinuados e qualquer forma de doença cutânea extensa (KAKLI, 2016).

Uma alternativa aos testes cutâneos consiste na determinação dos níveis de SS IgE. Uma vantagem do teste SS IgE é a ausência de interferência de anti-histamínicos ou outros medicamentos. As desvantagens incluem a necessidade de coleta de sangue, maior custo e tempo para o resultado, quando comparado ao SPT. Um estudo prospectivo comparando SPT com SS IgE para 53 alérgenos inalantes diferentes em pacientes com rinite crônica concluiu que o teste sorológico deve ser visto como complementar e não equivalente ao SPT (SICHERER, 2012; CALABRIA 2009).

A RA era previamente classificada como sazonal (ocorrendo durante uma determinada época do ano) ou perene (presente durante todo o ano); no entanto, isso foi abandonado em favor de uma classificação semelhante à usada na asma, que compartilha muitas características com a RA (SMALL, 2011). A ARIA, a iniciativa da Organização Mundial da Saúde sobre RA,

publicou diretrizes em 2001 com uma nova classificação, baseada em frequência (intermitente ou persistente, conforme definido abaixo) (**Fig1**) e gravidade (leve ou moderada/grave, com base na existência ou não de sono prejudicado, comprometimento da vida diária ou sintomas incômodos). Definiu-se RA intermitente quando os sintomas afetam os pacientes por menos de quatro dias por semana ou por menos de quatro semanas consecutivas, enquanto os sintomas na RA persistente duram mais de quatro dias por semana ou mais de quatro semanas consecutivas (MENG, 2020; BOUSQUET, 2008; BOUSQUET, 2001).

**Figura 1.** Classificação da rinite alérgica conforme duração e intensidade dos sintomas.



**Fonte:** Bousquet, J. et al, 2001.

Em geral, o manejo envolve controle de exposição a alérgenos, anti-histamínicos orais, corticosteróides intranasais, antagonistas dos receptores de leucotrienos e, em último caso, imunoterapia (KAKLI, 2016). Os corticosteroides intranasais são os agentes terapêuticos mais eficazes para a RA, conforme demonstrado pelos achados de três metanálises, e são iguais ou superiores à combinação de um anti-histamínico e um antileucotrieno (WEINER, 1998; YÁÑEZ, 2002; WILSON, 2004; WILSON, 2001). Atuam diminuindo a resposta celular inflamatória, inibindo a liberação de citocinas, reduzindo a produção de muco e diminuindo a resposta de leucotrienos

e prostaglandinas (OKANO, 2009). Com início de ação de 30 minutos, seus efeitos podem durar por várias horas. Existem muitas formulações disponíveis, e nenhuma se mostrou superior em segurança ou eficácia. Os corticosteróides intranasais têm o benefício de melhorar os sintomas oculares relacionados à conjuntivite alérgica (OKANO, 2009).

A budesonida é o único agente que possui uma classificação de categoria B da FDA para gravidez (SUR, 2010). Apesar de sua eficácia universalmente aceita, os esteróides inalatórios apresentam riscos para os pacientes. Os efeitos adversos mais comumente relatados são dor de cabeça, irritação na garganta, epistaxe, queimação e secura nasal (DEMOLY, 2008). A taxa de crescimento esquelético não foi afetada em crianças tratadas com mometasona por 1 ano em um estudo randomizado controlado por placebo (SCHENKEL, 2000). Um estudo placebo-controlado de 2015 revelou, no entanto, uma diferença pequena, mas estatisticamente significativa, na velocidade de crescimento em crianças tratadas com 110 mg de triancinolona intranasal (5,65 cm/ano vs 6,09 cm/ano). Aos 2 meses de acompanhamento, a velocidade de crescimento no grupo de tratamento aproximou-se da taxa de crescimento basal, indicando um período de recuperação na interrupção do tratamento (SKONER, 2015). Modalidades terapêuticas alternativas incluem acupuntura, filtros de ar nasais, dióxido de carbono intranasal, celulose intranasal e homeopatia. Embora muitos deles tenham mostrado resultados positivos em pequenos ensaios, eles não foram adotados como estratégias de tratamento recomendadas (SOLELHAC, 2014).

## 2.2 BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE MEDICAMENTOS REFERÊNCIA, GENÉRICOS E SIMILARES

O conceito e regulamentação de medicações similares foi introduzido no Brasil conforme artigo terceiro da lei 6360, de 23 de setembro de 1976. De acordo com essa lei, “um medicamento similar deve conter o mesmo ou os mesmos princípios ativos, com a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca”. A bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental (BRASIL, 1976).

Além da necessidade do seguimento de padrões estabelecidos em termos de conteúdo (princípio ativo e excipientes), rotulação, fabricação, eficácia, segurança e qualidade das drogas similares, quando comparadas às drogas referência, devem ser semelhantes para que ocorra análise de bioequivalência (DUNNE, 2013; KEITH, 1997). A bioequivalência de uma droga similar deve ser avaliada por ensaios clínicos randomizados controlados apropriados, além de estudos de biodisponibilidade, assegurando a não-inferioridade da droga similar para com a referência, no que diz respeito à eficácia e à segurança (BEIRAGHDAR, 2011; SAYYAH, 2007; KAZEMIFARD, 2002; HESHMAT, 2007; ALEYASIN, 2012; HADJIBABAIE, 2015; NAMAZI, 2004). No entanto, os estudos de bioequivalência para medicamentos similares são dispensados no Brasil em alguns casos, conforme resolução RDC nº 37 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 3 de agosto de 2011, como, por exemplo, soluções aquosas (parenterais, orais, otológicas, oftálmicas e as administradas como inalatórios orais ou sprays nasais com ou sem dispositivo), bem como medicamentos de aplicação tópica, que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência (equivalentes farmacêuticos) e excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento comparador (ANVISA, 2011).

Os medicamentos similares contêm ingredientes ativos idênticos aos medicamentos referência e são farmacologicamente equivalentes e bioequivalentes, enquanto os medicamentos genéricos contêm ingredientes ativos e inativos idênticos aos medicamentos referência (HANSEN, 2017). A *Abbreviated New Drug Application* (ANDA) exige que medicamentos genéricos e similares demonstrem equivalência farmacêutica e bioequivalência, demonstrando que a mesma quantidade do princípio ativo do medicamento atinja a corrente sanguínea de pacientes saudáveis no mesmo período de tempo (ou seja, mesma biodisponibilidade) (ANDA, 2014). Embora a equivalência farmacêutica e a bioequivalência sejam estabelecidas para medicamentos genéricos e similares, a equivalência terapêutica não é testada diretamente.

Nem todos os pacientes, no entanto, estão dispostos a usar medicamentos genéricos ou similares. Estudos recentes sugerem que medicamentos genéricos/similares e referência não são perfeitamente intercambiáveis (CRAWFORD, 2006; DEL TACCA, 2009). Opiniões de pacientes ou médicos sobre medicamentos genéricos também podem afetar sua aceitação, o que pode afetar indiretamente a percepção de segurança e eficácia de medicamentos genéricos (BERG, 2008; SEWELL, 2011; KEENUM, 2012; SHRANK, 2009; BRENNAN, 2004; KESSELHEIM, 2016). Kesselheim et al., (2016) descobriu que 13% dos entrevistados acreditavam que os medicamentos referência são mais eficazes do que os similares e 20% dos entrevistados acreditavam que os medicamentos similares têm efeitos adversos diferentes dos

medicamentos referência (KESSELHEIM, 2016). Portanto, embora os medicamentos similares possam claramente ser mais acessíveis, algumas dúvidas permanecem na população sobre a sua eficácia.

Um estudo de coorte recente acompanhou 5.542 pacientes que faziam uso de medicação referência por pelo menos 6 meses, tendo o tratamento transferido para medicação genérica ou similar. Entre os 5.542 pacientes avaliados, 264 (4,8%) retornaram para o medicamento referência. As taxas gerais de retorno foram semelhantes para medicamentos similares em comparação com genéricos, sugerindo indiretamente perfis semelhantes de eficácia e tolerabilidade entre medicamentos referência, genéricos e similares (HANSEN, 2017).

Uma coorte prospectiva com 58 pacientes epiléticos avaliou a troca de levetiracetam referência para similar, bem como a incidência de efeitos adversos relatados e a perda do controle terapêutico. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no número de eventos adversos ou convulsões em pacientes antes da troca para similar versus 6 meses após a troca, com um retorno geral de 3,4% dos pacientes para medicamentos referência (VARI, 2016). Da mesma forma, usando dados de um estudo de coorte retrospectivo cruzado de 616 pacientes, não foi encontrado aumento estatisticamente significativo nas hospitalizações ou visitas ao pronto socorro após a troca da lamotrigina referência para a similar (HARTUNG, 2012). Um estudo de coorte prospectivo recente não encontrou diferenças estatisticamente significantes na pressão intraocular para pacientes com glaucoma após a mudança do colírio dorzolamida-timolol referência pelo similar (KIM, 2015).

O critério de 80-125% é usado em estudos de bioequivalência em todo o mundo como limite padrão, para os intervalos de confiança de 90% (ICs), das concentrações séricas do princípio ativo (incluindo meia vida e pico de ação) da droga genérica/similar em relação à droga referência. Atender a esse critério tem sido o requisito básico para o registro de um medicamento genérico/similar há mais de 30 anos, conhecido como abordagem de bioequivalência média (CHMP, 2010; CDER, 2003).

Na literatura, as diferenças relatadas nas concentrações séricas do princípio ativo entre medicamentos referência e genéricos/similares foram postuladas como relacionadas à variabilidade farmacocinética intrínseca ao indivíduo, o que leva a uma variação na meia vida e pico sérico dos medicamentos em diferentes pacientes. Dado que o corpo humano é um ambiente dinâmico no que diz respeito à farmacocinética, talvez não seja surpreendente que a absorção e a excreção do fármaco possam variar de tempos em tempos, resultando em exposição variável do fármaco de dose a dose, seja com administração repetida do mesmo

fármaco ou ao alternar entre medicamentos referência e genéricos/similares (BIALER, 2010; HAUCK, 2000).

Uma análise retrospectiva recente avaliou nove estudos de bioequivalência entre drogas referência e similares, representando sete diferentes classes de medicamentos: alendronato, atorvastatina, ciclosporina, ebastina, exemestano, micofenolato mofetil e ropinirol. Nos estudos investigados, a variação na meia vida e pico sérico observada quando um paciente é trocado de um medicamento referência para um medicamento similar é comparável à observada após a administração repetida do medicamento referência pelo mesmo paciente. Apenas a variabilidade individual parece desempenhar um papel crucial e decisivo na variação observada na exposição ao fármaco; nenhuma variação adicional dependente da formulação na meia vida é observada após a troca. Os resultados sugeriram que a diferença nos níveis séricos do princípio ativo após a mudança de um medicamento referência para um medicamento similar deveram-se à variabilidade individual na farmacocinética da substância ativa, independente da formulação utilizada. Assim, do ponto de vista clínico-farmacológico, o risco-benefício de um medicamento similar é comparável ao de um medicamento referência (YU, 2015).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Determinar se há diferença de eficácia entre o uso de budesonidas referência e similar no tratamento da rinite alérgica moderada/grave após 4 semanas de acompanhamento em pacientes ambulatoriais.

#### **3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Avaliar a função olfativa, gravidade dos sintomas e obstrução nasal dos pacientes através de testes (UPSIT, PNIF, NOSE e RCAT) antes e após o tratamento.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 SUJEITOS

Foram elegíveis para o estudo, pacientes com idade entre 17 e 55 anos provenientes do ambulatório de otorrinolaringologia do Hospital Universitário da Região Norte do Paraná e de uma clínica de otorrinolaringologia particular, com diagnóstico de rinite alérgica moderada/grave, baseado em dados clínicos compatíveis (obstrução nasal, coriza, espirros, prurido nasal) e confirmados por SPT ou SSIGÉ.

Excluimos pacientes que não concluíram o ensino médio para reduzir o viés nas respostas do questionário. Também foram excluídos 15 pacientes com condições que pudessem interferir na função olfatória: uso de antibióticos, anti-histamínicos, corticosteroides orais e vasoconstritores nos últimos 30 dias (6), história de cirurgia nasal (1), história de traumatismo cranioencefálico (3), asma (3) e presença de polipose nasal à nasofibroscopia na primeira avaliação (1). Além disso, um paciente foi excluído por não apresentar sintomas de rinite. Também foram considerados critérios de exclusão: gestantes e lactantes, história de anosmia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esquizofrenia e epilepsia. Mulheres com pontuação inferior a 18 no UPSIT e homens com pontuação inferior a 16 foram excluídos porque confirmam presença de anosmia, o que não é esperado em casos de rinite alérgica (DOTY, 2019; MARIN 2018).

### 4.2 RANDOMIZAÇÃO, INTERVENÇÃO E CEGAMENTO

A randomização foi em blocos de nove. Cada medicamento foi entregue aos pacientes por um colaborador que desconhecia os objetivos do estudo. Cada grupo foi submetido a um ciclo de tratamento de 4 semanas com uma das três marcas de budesonida tópica nasal atualmente disponíveis no mercado brasileiro: Budecort Acqua® (referência), Busonid® (referência) e Noex® (similar). Independente da marca, a dose recomendada foi de 64mcg em cada narina, duas vezes ao dia. Cada paciente foi submetido a testes olfativos e questionários de avaliação de sintomas e obstrução nasal (UPSIT, PNIF, NOSE e RCAT) antes e após o tratamento. Além disso, cada paciente recebeu um diário de uso da medicação, a fim de documentar as doses utilizadas e efeitos adversos. O registro de uso do medicamento por período inferior a 22 dias completos foi considerado critério de exclusão do presente estudo.

#### 4.3 FÓRMULAS ESPECÍFICAS DAS TRÊS MARCAS DE BUDESONIDA NASAL

Além da presença da budesonida como componente principal, cada medicamento estudado possui uma fórmula específica. No caso do Budcort Acqua® 64mcg (AstraZeneca®) cada mL do medicamento contém 1,28mg de budesonida, cloreto de sódio, polissorbato 80, celulose microcristalina, carmelose sódica, edetato dissódico, propilenoglicol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água destilada. Cada ml de Busonid® 64mcg (Aché®) contém 1,28mg de budesonida, celulose microcristalina, carmelose sódica, glicose, polissorbato 20, edetato de cálcio dissódico dihidratado, água purificada, ácido clorídrico, trioleato de sorbitano, freon 11 e freon 12. Por último, cada ml de Noex® 64mcg (Eurofarma®) contém 1,28mg de budesonida, cloreto de sódio, polissorbato 80, celulose microcristalina, carmelose sódica, edetato dissódico, propilenoglicol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água destilada.

#### 4.4 QUESTIONÁRIOS E OUTROS INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Todos os pacientes foram avaliados no início e após 4 semanas com questionários e instrumentos para avaliar a função olfativa e o controle dos sintomas da rinite alérgica. Primeiramente, foi aplicado um questionário geral com o objetivo de avaliar o perfil geral do paciente, adesão ao tratamento, sintomas relacionados ao uso de medicamentos e uso de outros medicamentos durante a pesquisa.

Após, a função olfativa foi avaliada pelo Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), que é considerado o padrão-ouro na avaliação olfativa. De fácil aplicação, atualmente está traduzido para o português e validado para a população brasileira. O teste é realizado pelo paciente e consiste em 40 aromas exalados após raspagem de uma fita localizada em um caderno de teste. A partir da pontuação alcançada, é possível classificar de forma objetiva a qualidade do olfato do paciente (FORNAZIERI, 2015).

Por fim, o grau de obstrução nasal e a gravidade dos sintomas da rinite alérgica foram avaliados pela aplicação do Pico de Fluxo Inspiratório Nasal (PNIF), do Teste de Avaliação de Controle da Rinite (RCAT) e da Escala para Avaliação do Sintoma de Obstrução Nasal (NOSE). O PNIF é um teste portátil, de fácil aplicação e baixo custo de manutenção, que permite a avaliação da resistência ao fluxo aéreo nasal, refletindo o grau de obstrução que o paciente apresenta (TEIXEIRA, 2011). O RCAT consiste em um questionário simples, rápido e autoaplicável de seis perguntas sobre os sintomas nasais e alérgicos do paciente, ocorrido na última semana, e foi desenvolvido para avaliar o controle da rinite. Atualmente possui uma versão

traduzida para o português e validada no Brasil (SCHATZ, 2010; FERNANDES, 2016; MELTZER, 2016). O último teste aplicado foi o NOSE. É um questionário simples, rápido e autoaplicável com cinco questões relacionadas à obstrução nasal e suas repercussões, ocorridas no último mês, sendo desenvolvido para avaliar seu impacto na qualidade de vida do paciente. Atualmente possui uma versão traduzida para o português e validada para a população brasileira. Além disso, pode discriminar pacientes com e sem obstrução nasal (STEWART, 2004; BEZERRA, 2011; LACHANAS, 2014).

#### 4.5 ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA

Os medicamentos administrados à amostra estão amplamente disponíveis no mercado brasileiro há muitos anos e já foram amplamente estudados e analisados anteriormente. O tratamento da rinite alérgica com budesonida tópica, além de ser um dos mais convencionais, conforme explicado na literatura anterior, apresenta baixo índice de efeitos colaterais, devido à sua baixa absorção sistêmica. Os resultados divulgados neste texto preservam completamente as identidades dos pacientes participantes.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (parecer número: 2.846.406) e cada paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após ser devidamente instruído sobre os métodos e objetivos do estudo. Não houve conflito de interesse, nem fonte pública de financiamento. Este estudo foi devidamente inscrito no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC: U1111-1252-0012).

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo do tamanho amostral foi baseado em uma diferença de quatro pontos no RCAT ao final do tratamento, um desvio padrão de quatro pontos, com nível de significância de 5% e poder de 80% para um ensaio clínico randomizado de superioridade. Dezesete pacientes foram necessários para encontrar a diferença entre os grupos. Para evitar perdas amostrais significantes, os subgrupos foram aumentados para 19 pacientes cada.

A normalidade das variáveis quantitativas foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e o teste de Levene foi aplicado para verificar a homocedasticidade. Em seguida, utilizou-se a Análise de Variância ANOVA (complementada pelo teste de Tukey) e Kruskal-Wallis para análise dos dados para fins de comparação entre os grupos. Os resultados significantes foram aqueles

com valor de  $p < 0,05$ , com intervalo de confiança de 95%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 20; IBM Corp., Armonk, NY).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artigo a submeter à revista BJORL

# **Effectiveness comparison of three budesonide brands in adults with allergic rhinitis: a prospective randomized clinical trial**

Lucas Bissacott Mathias<sup>1</sup> MD **ORCID: 0000-0001-5185-0513**

Luiz Felipe Guilhermino Trindade **ORCID: 0000-0002-7554-6943**

Luana Soares de Moraes **ORCID: 0000-0002-1449-764x**

Henrique Ochoa Scussiatto<sup>1,2</sup> **ORCID: 0000-0003-4811-937X**

Ellen Cristine Duarte Garcia<sup>1</sup> MSc **ORCID: 0000-0002-4083-8049**

Marco Aurélio Fornazieri<sup>1</sup> PhD **ORCID: 0000-0001-5213-2337**

<sup>1</sup> Department of Surgery, State University of Londrina, Brazil

<sup>2</sup> Biological Sciences Division, University of Chicago, Chicago, IL, USA

Corresponding author:

Lucas B Mathias, MD

Adress: Rua Professor Joaquim de Matos Barreto nº 88

Londrina - Parana – Brazil

ZIPCODE: 86015-790

Phone: +55 (43) 99919-9570

E-mail: [lucasbissacott@yahoo.com](mailto:lucasbissacott@yahoo.com)

Conflicts of interest: no.

Funding source: no.

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC): U1111-1252-0012

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Allergic rhinitis (AR) is a prevalent and still underestimated chronic inflammatory disease, characterized by itching, sneezing, rhinorrhea and nasal congestion. The gold standard treatment for allergic rhinitis is topical corticosteroids, due to their safety profile and efficacy in controlling nasal mucosa inflammation. For approval by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), generic drugs for topical use do not require bioavailability quantification tests. Differences in the effectiveness of nasal corticosteroids are sometimes noticed by patients, but they have not yet been clarified.

### **Objective**

To compare the efficacy of topical nasal budesonide brands available in Brazil in the treatment of allergic rhinitis (AR).

### **Methods**

An open label, prospective, superiority randomized clinical trial was conducted, involving patients with a confirmed diagnosis of moderate-severe AR. Fifty-seven individuals were randomized into three groups. Each group underwent a 4-week treatment cycle with one of the three brands of topical nasal budesonide currently available in Brazil: Budecort Acqua® (brand-name), Busonid® (brand-name) and Noex® (generic). Each patient was submitted to olfactory function tests (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT), nasal obstruction questionnaire (Nose Obstruction Symptom Rating Scale, NOSE), Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) and the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) before and after treatment. The results were analyzed using Analysis of Variance ANOVA (complemented by Tukey's test) and Kruskal-Wallis, for comparison purposes among the three groups.

### **Results**

Nineteen patients received Budecort Acqua®, 19 Busonid® and 19 Noex®. Of the 57 randomized patients, 50 returned for data collection after 4 weeks of treatment. The number of dropouts was not statistically significant among the groups ( $p=0.13$ ). All tests UPSIT, PNIF, NOSE and RCAT, significantly improved after 4 weeks of intervention in the three groups studied ( $p<0.01$ ). None of the tests showed a statistically significant difference when compared among the groups, both pre- and post-treatment values, in both ITT and PP data analyses, UPSIT ( $p=0.24$  and  $p=0.26$ ), PNIF ( $p=0.83$  and  $p=0.79$ ), NOSE ( $p=0.74$  and  $p=0.58$ ) and RCAT ( $p=0.23$  and  $p=0.14$ ). No serious adverse effects were reported in any of the three groups analyzed by the present study.

### **Conclusion**

This study showed that the generic form of nasal budesonide and two corresponding brand drugs have similar efficacy in the treatment of AR. Further trials are required to compare the efficacy and safety of generic and brand-name drugs on a long-term basis.

## Introduction

The gold standard treatment for allergic rhinitis (AR) are the topical corticosteroids<sup>1</sup>, due to its safety profile and effectiveness in the control of inflammation of the nasal mucosa<sup>2</sup>. Because of that, many brands of topical corticosteroids have been developed and are widely used by a large number of patients with AR<sup>3</sup>.

For approval by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), the similar drugs for topical use do not require bioavailability quantification tests. The requirements are restricted to proof of the drug's presence, the same concentration in relation to the reference drug and the same excipients in comparable concentrations<sup>4</sup>. Despite the rules stipulated by this regulatory agency, complaints about the lesser clinical effect of the similar drugs in daily medical practice are not rare<sup>5</sup>. To the best of our knowledge, there is one study in the literature comparing brands of topical budesonide in AR patients, which demonstrated difference in efficacy in favor of the brand-name drug. However, this study was not a randomized clinical trial and used subjective and non-validated methods to analyze the symptomatic response and complications of the proposed treatments<sup>6</sup>.

Because of the limited evidence on the literature, there is prejudice and mistrust in prescribing generic medications<sup>5</sup> and its real effectiveness remains uncertain. We conducted a randomized clinical trial, using validated methods, to demonstrate whether there are differences among the brands of topical nasal budesonide in the effectiveness of the treatment of AR.

## Methods

### SUBJECTS

Fifty-seven patients were randomized in blocks, aged between 17 and 55 years, with a diagnosis of moderate-severe AR, based on compatible clinical data (nasal obstruction, runny nose, sneezing, nasal itching) and confirmed by specific serum IgE or Prick Test (skin allergy test).

We excluded patients who did not complete high school to reduce the bias in the questionnaires scores. We also excluded 15 patients with conditions that could interfere in the olfactory function: use of antibiotics, antihistamines, oral corticosteroids and vasoconstrictors in the last 30 days (n=6), history of nasal surgery (n=1), history of head trauma (n=3), asthma (n=3) and presence of nasal polyposis on nasofibroscopy in the first evaluation (n=1). In addition, one patient was excluded for not having symptoms of rhinitis. The following exclusion criteria were also included: pregnant and breastfeeding women, history of anosmia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia and epilepsy. Women who scored lower than 18 on UPSIT and men who scored lower than 16 were excluded, assuming they have anosmia and therefore olfactory function could not be assessed after treatment<sup>7,8</sup>.

### RANDOMIZATION, INTERVENTIONS AND BLINDING

Fifty-seven patients were randomly distributed in 3 groups and blinded for the researchers. The randomization was in blocks of nine. Each drug was delivered to patients by a collaborator not aware of the study objectives. Each group underwent a 4-week treatment cycle of one of the three brands of topical nasal budesonide currently available in the Brazilian market: 19 patients with Budecort Aqua® (brand-name), 19 with Busonid® (brand-name) and 19 with Noex® (generic). Regardless of the brand, the recommended dose was 64mcg in each nostril, twice a day.

Each patient was submitted to olfactory testing and nasal obstruction and symptom assessment questionnaires (UPSIT, PNIF, NOSE and RCAT) before and after treatment. In addition, each patient received a medication usage diary to document the doses used and adverse effects. The record of drug use for a period of less than 22 complete days was considered an exclusion criterion for the present study.

#### SPECIFIC FORMULAS OF THE THREE BRANDS OF NASAL BUDESONIDE

In addition to the presence of budesonide as the main component, each drug studied has a specific formula. In the case of Budecort Acqua® 64mcg (AstraZeneca®) each mL of medication contains 1.28mg of budesonide, sodium chloride, polysorbate 80, microcrystalline cellulose, carmellose sodium, disodium edetate, propylene glycol, hydrochloric acid, sodium hydroxide and distilled water. Each mL of Busonid® 64mcg (Aché®) contains 1.28mg of budesonide, microcrystalline cellulose, carmellose sodium, glucose, polysorbate 20, disodium calcium edetate dihydrate, purified water, hydrochloric acid, sorbitan trioleate, freon 11 and freon 12. Lastly, each mL of Noex® 64mcg (Eurofarma®) contains 1.28mg of budesonide, sodium chloride, polysorbate 80, microcrystalline cellulose, carmellose sodium, disodium edetate, propylene glycol, hydrochloric acid, sodium hydroxide and distilled water.

#### QUESTIONNAIRES AND OTHER INSTRUMENTS OF EVALUATION

All patients were evaluated at baseline and after 4 weeks with questionnaires and instruments to evaluate the olfactory function and the control of symptoms of AR. First of all, a general questionnaire was applied with the aim of evaluating the general profile of the patient,

adherence to treatment, symptoms related to the use of medication and use of other drugs during the research.

Second, the olfactory function was assessed by the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), which is considered the gold standard in olfactory assessment. Easy to apply, it is currently translated into Portuguese and validated for the Brazilian population. The test is carried out by the patient and consists of 40 aromas exhaled after scraping a tape located in a test notebook. From the score achieved, it is possible to objectively classify the quality of the patient's smell<sup>9</sup>.

Finally, the degree of nasal obstruction and the severity of symptoms of AR were assessed by the application of the Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF), the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) and the Nasal Obstruction Symptom Rating Scale (NOSE). The PNIF is a portable test, easy to apply and of low maintenance cost, which allows the assessment of nasal airflow resistance, reflecting the level of obstruction the patient presents<sup>10</sup>. The RCAT consists of a simple, quick and self-administered six-question questionnaire about the patient's nasal and allergic symptoms, which occurred in the last week, and was developed to assess the control of rhinitis. It currently has a version translated into Portuguese and validated in Brazil<sup>11,12,13</sup>. The last test applied was the NOSE. It is a simple, quick and self-administered questionnaire with five questions related to nasal obstruction and its repercussions, which occurred in the last month, being developed to assess their impact on the patient's quality of life. It currently has a version translated into Portuguese and validated for the Brazilian population. Furthermore, it can discriminate patients with and without nasal obstruction<sup>14,15,16</sup>.

## ETHICAL ASPECTS AND BIOSAFETY

The drugs administered to the sample have been widely available on the Brazilian market for many years and have already been extensively studied and analyzed previously. The treatment of AR with topical budesonide, in addition to being one of the most conventional, as explained in previous literature, presents a low rate of side effects, due to its low systemic absorption. The results disclosed in this text completely preserve the identities of the participating patients.

The present study was approved by the Ethics Committee for Research Involving Human Beings (opinion number: 2,846,406) and each patient signed a consent form after being properly instructed on the methods and purposes of the study. The Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) is U1111-1252-0012.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Sample size calculation was based on a four-point difference in the RCAT at the end of treatment, a four-point standard deviation, with a significance level of 5% and a power of 80% for a superiority clinical trial. Seventeen patients were needed to find the difference among the groups. To avoid significant sample losses, the subgroups were increased to 19 patients each.

The normality of the quantitative variables was verified by the Shapiro-Wilk test and the Levene's test was applied to check the homoscedasticity. Then, Analysis of variance ANOVA (complemented by Tukey's test) and Kruskal-Wallis were used for data analysis for comparison purposes among groups. The significant results were those with a value of  $p < 0.05$ , with a 95% confidence interval. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 20; IBM Corp., Armonk, NY).

## Results

Seventy-two patients with AR were recruited between April 2019 and May 2021. Of these, 15 were excluded from the study, due to exclusion criteria. Thus, 57 patients were randomized, 19 in Budecort Acqua® group, 19 in Busonid® group and 19 in Noex® group. Of the 57 randomized patients, 50 returned for data collection after 4 weeks of treatment. Seven patients did not return after 4 weeks of treatment for post-intervention data collection. Per protocol (PP) data analysis was performed for the 50 patients who completed the study and intention to treat (ITT) data analysis for the total of 57 randomized patients.

The median age was 26 in ITT and 25 in PP data analysis. The minimum age was 17 and the maximum was 54 and there was no statistical difference in relation to age among the groups in ITT ( $p=0.21$ ) and PP ( $p=0.84$ ) data analysis respectively. Female patients were 52.6% (30/57) in ITT and 48% (24/50) in PP data analysis and in both there was no statistical difference regarding gender ( $p=0.17$  and  $p=0.48$  respectively) among the groups (Table 1). The number of dropouts was not statistically significant among the groups ( $p=0.25$ ) The age and gender were not statistically different among groups ( $p=0.84$  and  $p=0.24$  respectively).

On ITT data analysis, UPSIT, RCAT, NOSE and PNIF scores followed a normal distribution ( $p=0.56$ ;  $p=0.68$ ;  $p=0.74$  and  $p=0.08$  respectively) and on PP data analysis, the values of RCAT ( $p=0.48$ ) and NOSE ( $p=0.45$ ) were normally distributed.

### UPSIT

The University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) achieved significant improvement after treatment of the three tested nasal topical budesonide brands ( $p<0.01$ ,  $\bar{x}=1.56$ , 95% CI 0.67, 2.45). There was no significant difference between the groups, both in pre-treatment

and post-treatment values, in both ITT (Fig 1, Table 2) and PP (Fig 3, Table 3) analyses, using ANOVA and Kruskal-Wallis ( $p=0.24$  and  $p=0.26$ , respectively).

#### PNIF

The peak nasal inspiratory flow (PNIF) showed significant improvement after 4 weeks of treatment in the three groups evaluated ( $p<0.01$ ,  $\bar{x}=25.09$ , 95% CI 16.70, 33.48). Analyzing the groups among themselves, there was no significant difference between pre and post treatment values in the ITT (Fig 1, Table 2) and PP (Fig 3, Table 3) analyses, ANOVA and Kruskal-Wallis ( $p=0.83$  and  $p=0.79$ , respectively).

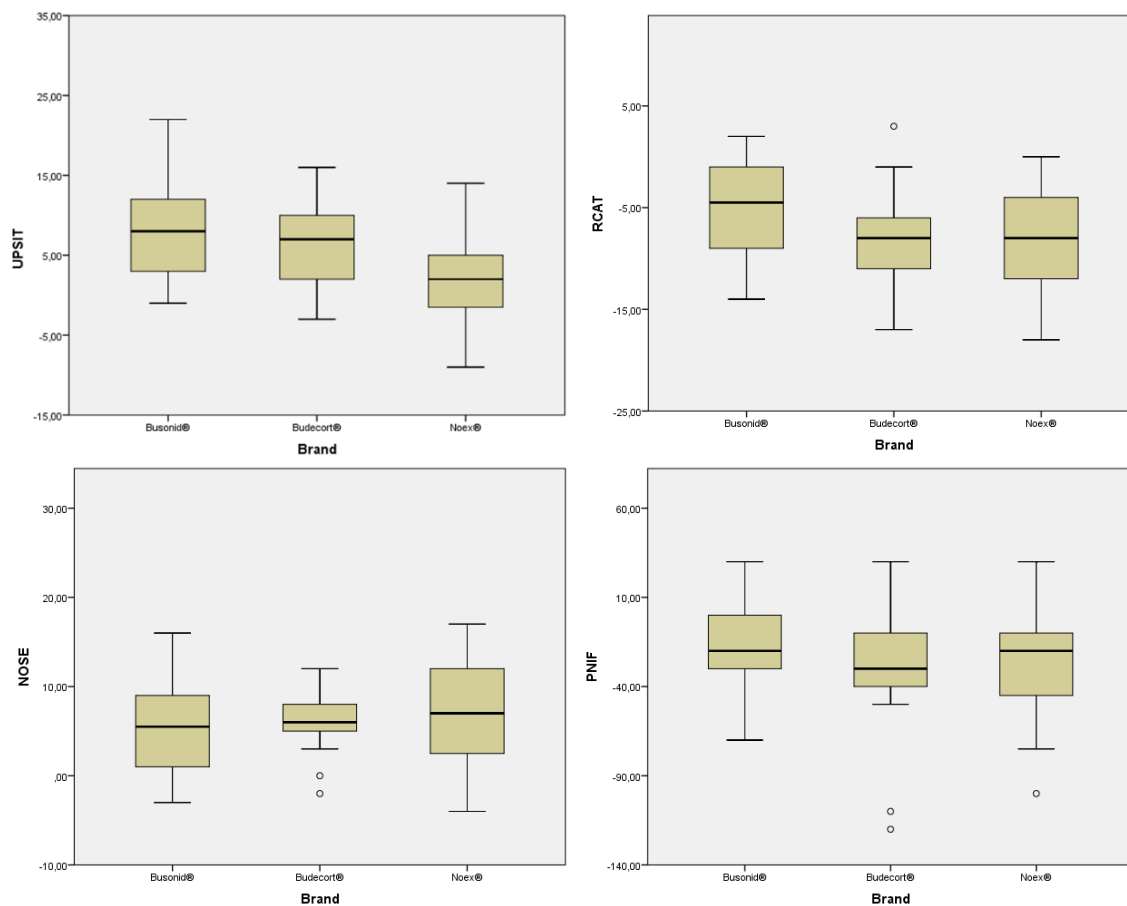
#### NOSE E RCAT

The impact of nasal congestion on quality of life, as well as rhinitis symptom control, were evaluated respectively by the nasal obstruction symptom assessment scale (NOSE) and by the rhinitis control assessment test (RCAT), which are validated questionnaires. Both scores showed significant improvement after 4 weeks of treatment in the three studied groups ( $p<0.01$ ,  $\bar{x}=-6.63$ , 95% CI -7.93, -5.32 and  $p<0.01$ ,  $\bar{x}=7.45$ , 95% CI 6.10, 8.80, respectively). There was no significant difference between the NOSE scores of the three groups before treatment and after treatment in the ITT (Fig 1, Table 2) and PP (Fig 2, Table 3) analyses, considering the ANOVA ( $p=0.74$  and  $p=0.58$ , respectively). Similarly, no divergence was found in RCAT scores between the 3 treatment groups in the ITT (Fig 1, Table 2) and PP (Fig 2, Table 3) analyses, using the ANOVA ( $p=0.23$  and  $p=0.14$ , respectively).

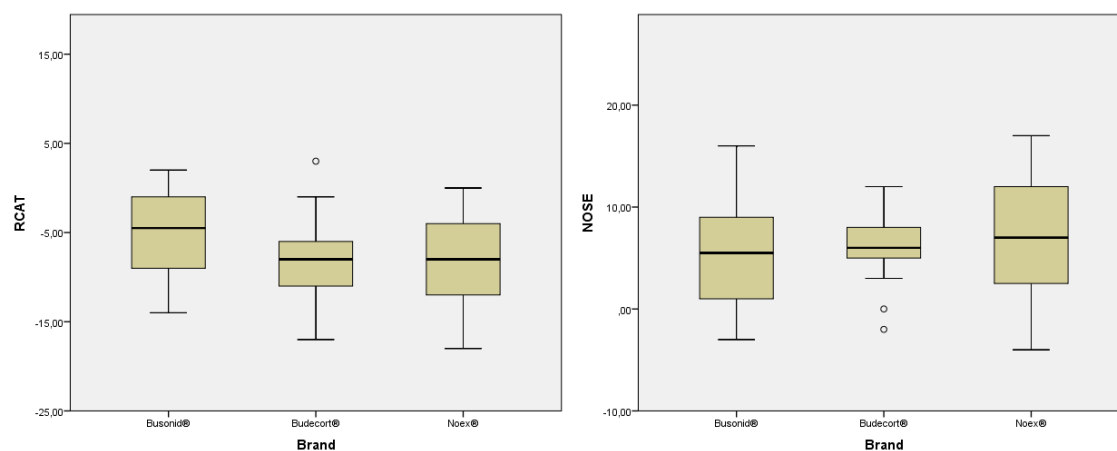
#### ADVERSE EFFECTS

No serious adverse effects were reported in any of the three groups analyzed by the present study. There were three reports of epistaxis (one in each group) and one report of dysphonia in the Busonid® group. Overall, neither the frequency of reported adverse events nor the number of subjects who dropped out were significantly different between the Budecort Acqua®, Busonid®, and Noex® groups.

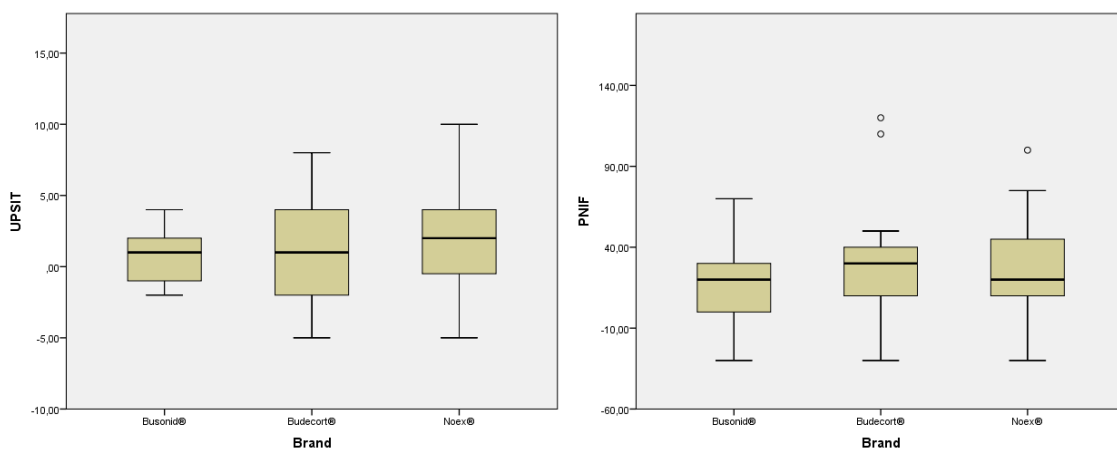
**Fig 1.** Bloxspot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Rhinitis Control Assesment Test (RCAT), Nasal Obtruccion Symptom Rating Scale (NOSE) and Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) tests were evaluated by ANOVA, in intention-to-treat (ITT) data analysis.



**Fig 2.** Bloxspot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when Rhinitis Control Assesment Test (RCAT) and Nasal Obtruccion Symptom Rating Scale (NOSE) tests were evaluated by ANOVA, in per-protocol (PP) data analysis.



**Fig 3.** Bloxspot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) and (Peak Nasal Inspiratory Flow) PNIF tests were evaluated by Kruskal-Wallis, in per-protocol (PP) data analysis.



**Table 1.** Demographic data of the patients in the trial.

ITT	GROUPS	Busonid® N=19	Budecort® N=19	Noex® N=19	TOTAL N=57
	<b>AGE</b> ( <i>mean±SD</i> )		25.9 ± 6.0	28.4 ± 10.8	23.9 ± 4.1
<b>Gender</b> No. (%)	Female (47.3%)	9 (47.3%)	12 (63.1%)	9 (47.3%)	30 (52.6%)
	Male (52.7%)	10 (52.7%)	7 (36.9%)	10 (52.7%)	27 (47.4%)
PP	GROUPS	Busonid® N=17	Budecort® N=14	Noex® N=19	TOTAL N=50
	<b>AGE</b> ( <i>mean±SD</i> )	26.1 ± 6.5	27.1 ± 10.4	23.9 ± 4.1	25.6 ± 7.4
<b>Gender</b> No. (%)	Female (41.1%)	7 (41.1%)	8 (57.1%)	9 (47.3%)	24 (48.0%)
	Male (58.9%)	10 (58.9%)	6 (42.9%)	10 (52.7%)	26 (52.0%)

**Table 2.** Results of pre- and post-treatment tests when comparing different brands of intranasal budesonide in intention-to-treat (ITT) data analysis.

TEST (mean ± SD)	PRE			POS			Δδ			P value
	Busonid®	Budecort®	Noex®	Busonid®	Budecort®	Noex®	Busonid®	Budecort®	Noex®	
UPSIT	30.2 ± 4.6	31.1 ± 3.9	27.5 ± 5.6	31.3 ± 4.5	31.8 ± 2.8	29.8 ± 4.6	1.1	0.7	2.3	0.24
RCAT	17.1 ± 4.2	16.2 ± 3.4	17.4 ± 5.2	23.4 ± 4.5	24.4 ± 3.7	25.6 ± 4.7	6.3	8.2	8.2	0.23
NOSE	12.6 ± 4.6	13.8 ± 3.0	11.9 ± 4.6	6.6 ± 5.1	7.6 ± 4.4	4.6 ± 5.4	-6.0	-6.2	-7.3	0.74
PNIF	71.3 ± 45.9	75.5 ± 40.9	77.9 ± 44.3	98.9 ± 40.1	109.4 ± 60.6	109.4 ± 60.6	27.6	33.9	31.5	0.82

**Table 3.** Results of pre- and post-treatment test when comparing different brands of intranasal budesonide in per-protocol (PP) data analysis.

TEST (mean ± SD)	PRE			POS			Δδ			P value
	Busonid®	Budecort®	Noex®	Busonid®	Budecort®	Noex®	Busonid®	Budecort®	Noex®	
UPSIT	30.4 ± 4.9	31.0 ± 4.2	27.5 ± 5.6	31.3 ± 4.5	31.8 ± 2.8	29.8 ± 4.6	0.9	0.8	2.3	0.24
RCAT	17.4 ± 4.1	16.1 ± 3.4	17.4 ± 5.2	22.4 ± 4.5	24.4 ± 3.7	25.6 ± 4.7	5.0	8.3	8.2	0.23
NOSE	12.5 ± 5.0	13.5 ± 3.0	11.9 ± 4.6	6.5 ± 5.1	7.6 ± 5.4	4.6 ± 5.4	-6.0	-5.9	-7.3	0.74
PNIF	79.6 ± 50.3	79.7 ± 41.1	77.9 ± 44.3	98.9 ± 40.1	109.4 ± 60.6	104.7 ± 41.4	19.3	29.7	26.8	0.82

## Discussion

The effects of different brands of budesonide on olfactory function and the symptoms and quality of life of patients with AR were similar. We did not find any significant difference on the scores of the questionnaires applied on this study. Due to the requirements of ANVISA on the brand and generic medications, we can assume that the overall effects of these drugs are clinically the same, despite the differences in the composition of the drugs<sup>17,18</sup>. Our results can also be due to the fact that bioequivalence of a generic drug must be evaluated by appropriate randomized controlled clinical trials, in addition to bioavailability studies, ensuring the non-inferiority of the generic drug to the reference in terms of efficacy and safety<sup>19,20,21,22,23,24,25</sup>.

We conducted the statistical analyses with our olfactory and allergy data, one using ANOVA and Kruskal-Wallis tests resulting in no divergence among groups of treatment. Despite the sample losses that occurred, there was still no difference among groups when we used the data of intention-to-treat and per-protocol analyses. All of this increases the robustness of our results and reinforces that the sample calculation is correct.

Although the excipients could have other effects, that could cause different side effects<sup>26,27</sup>, we demonstrated that the excipients in the drugs neither play an important role in terms of controlling the symptoms of patients with AR, nor cause diverse effects on olfactory function.

We also find an improvement in UPSIT in the patients submitted to treatment with budesonide. Our patients' symptoms of AR improved with use of nasal budesonide for 4 weeks, as measured by RCAT. The symptoms of nasal obstruction were reduced comparing the patients at the beginning and at the end of the study, as proven by the NOSE test and the PNIF. These results are consistent with many previous studies in the literature, increasing the reliability of our outcomes<sup>28,29,30,31</sup>.

Many previous studies were conducted using diverse types of drugs and found no clinical difference in patients treated with brand medications and generic ones. Maneechotesuwan et al. investigated the anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone combination, pulmonary inhalation medication, through sputum eosinophil count and fraction of exhaled nitric oxide as primary and secondary endpoints, respectively. Results did not suggest any significant difference between generic and brand-name drugs in controlling asthma symptoms after a 30-day course of treatment<sup>32,33</sup>. A prospective cohort of 58 epileptic patients evaluated switching from brand-name levetiracetam to a generic one, as well as the incidence of reported adverse effects and loss of therapeutic control. No statistically significant differences were found in the number of adverse events or seizures in patients before switching to peer versus 6 months after switching, with an overall return of 3.4% of patients to brand-name drugs<sup>34</sup>. Similarly, using data from a retrospective crossover cohort study of 616 patients, no statistically significant increase in hospitalizations or emergency room visits was found after switching from brand-name lamotrigine to a generic one<sup>35</sup>. A recent prospective cohort study found no statistically significant differences in intraocular pressure for patients with glaucoma after switching from the brand-name dorzolamide-timolol eye drops to the generic<sup>36</sup>.

We acknowledge we had a short follow-up duration and adding more time of follow up could have change the results. For that reason, longer-term studies are needed in order to provide information on the comparative efficacy of drugs in AR. It is important to note that the most relevant AR guidelines recommend that patients treated with nasal corticosteroids be reassessed in 4 to 12 weeks, and this study followed this guidance<sup>37,38,39</sup>. In addition, some patients did not return after treatment, requiring data imputation to analyze the results (intention-to-treat) and a longer follow-up duration would certainly increase losses, which could bias the results.

## **Conclusion**

The results of this trial showed no difference in the clinical efficacy of three topical nasal budesonides, one being a generic drug (Noex) and the others considered brand-name drugs (Budecort Acqua and Busonid), in the treatment of AR, through validated tests and questionnaires. Considering that the symptoms of the disease and the quality of life were improved by the three products, the generic medication may be a decent option in treating patients with AR. However, future non-inferiority trials are needed in order to compare long-term efficacy of generic and reference drugs.

## **Contributor's Statements:**

XX

## **References**

1. Greiner, A. N. et al. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378: 2112–22. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60130-X.
2. Van Cauwenberge, P. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*, v. 55, n. 2, p. 116-134, 2000. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
3. Bousquet, et al. Allergic rhinitis. *Nature Reviews* 2020; 6:95, p. 1-17. doi: 10.1038/s41572-020-00227-0.
4. Neto, G. A. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Resolução 391, 1999.

Disponível em:

[https://documentos.mpsc.mp.br/portal/Conteudo/cao/ccf/quadro%20sinotico%20sus/Resolucao%](https://documentos.mpsc.mp.br/portal/Conteudo/cao/ccf/quadro%20sinotico%20sus/Resolucao%20391)

20ANVS%20n%20391-99%20Regulamento%20medicamentos%20genericos.pdf. Acessado em: 23 de maio 2022.

5. Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' perceptions of generic medications. *Health Aff (Millwood)* 2009;28(2):546–56. doi: 10.1377/hlthaff.28.2.546.

6. Gurdeep S M, Philip R, Rosalind S. Rhinocort vs Eltair: A comparative review of a patented and generic drug. *Tropical Biomedicine* 22(2): 221–224 (2005). PMID: 16883291.

7. Doty, R. L. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. *Handb Clin Neurol* (2019) 164:455-479. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3.

8. Marin, C. et al. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports* (2018) 18: 42. doi: 10.1007/s11882-018-0796-4.

9. Fornazieri, M. A. et al. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the university of pennsylvania smell identification test. *Chemical Senses*, v. 40, n. 2, p. 141–149, 2015. doi: 10.1093/chemse/bju068.

10. Teixeira, R. U. F. et al. Peak nasal Inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 77, n. 4, p. 473–480, 2011. doi: 10.1590/S1808-86942011000400011.

11. Schatz, M. et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: A brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v. 104, n. 2, p. 118–124, 2010. doi: 10.1016/j.anai.2009.11.063.

12. Fernandes, P. H. et al. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 82, n. 6, p. 674–679, 2016. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.12.011.

13. Meltzer, E. O. Allergic Rhinitis. Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 36, n. 2, p. 235–248, 2016. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.002.
14. Stewart, M. G. et al. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, v. 130, n. 2, p. 157–163, 2004. doi: 10.1016/j.otohns.2003.09.016.
15. Bezerra, T. F. P. et al. Cross-cultural adaptation and validation of a quality of life questionnaire: the Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. *Rhinology*, v. 49, n. 2, p. 227–231, 2011. doi: 10.4193/Rhino10.019.
16. Lachanas, V. A. et al. Validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale for Greek Patients. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery*, v. 151, n. 5, p. 819–823, 2014. doi: 10.1177/0194599814544631.
17. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2013; 14(1): 1. doi: 10.1186/2050-6511-14-1.
18. Keith LG, Oleszczuk JJ, Stika CS, Stine S. Generics: what's in a name? *International journal of fertility and women's medicine* 1997; 43(3): 139-49. PMID: 9692536.
19. Beiraghdar F, Panahi Y, Einollahi B, Nemati E, Ghadiani MH, Sahebkar A, et al. Investigation of the efficacy of a biogeneric recombinant human erythropoietin alfa in the management of renal anemia in patients on hemodialysis: a multi-center clinical trial. *Clinical laboratory* 2011; 58(7-8): 737-45. PMID: 22997974.

20. Sayyah M, Argani H, Pourmand G, Amini H, Ahmadiani A, editors. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of iminoral compared with neoral in healthy volunteers and renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*, 2007: Elsevier. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.02.012.
21. Kazemifard AG, Moore DE, Mohammadi A. Polarographic determination of benzaldehyde in benzyl alcohol and sodium diclofenac injection formulations. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2002; 30(2): 257-62. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00340-0.
22. Heshmat R, Taheri E, Larijani B. Comparison of a generic and a brand metformin products in type II diabetes: A double blind randomized clinical trial study. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 15(2): 113-7.
23. Aleyasin A, Hanafi S, Saffarieh E, Torkamandi H, Allahyari S, Sadeghi F, et al. Efficacy of generic granisetron vs Kytril. for PONV in major gynecological operations: a randomized, double-blind clinical trial. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR* 2012; 11(4): 1059. PMID: 24250537.
24. Hadjibabaie M, Khoee S, Nematipoor E, Gholami K, Fatahian A, Jahangard Z. Comparison of efficacy and tolerability of different brands of amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. *Journal of Pharmaceutical Care* 2015; 1(2): 41-4.
25. Namazi M, Yousefi Z, Shirazi M, Shaykholeslami M, Vakili H, Moatamedi M, et al. Comparison of the clinical efficacy of three brands of warfarin. *Indian journal of pharmacology* 2004; 36(6): 360. Disponível em: <https://www.ijp-online.com/text.asp?2004/36/6/360/13506>. Acessado em: 31 de maio de 2022.

26. Inoue, Y. et al. A comparison of the physicochemical properties and a sensory test of Acyclovir creams. *International Journal of Pharmaceutics* 436 (2012) 265– 271. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.023.
27. Kahook, M. Y. et al. Stability of Generic Glaucoma Medications. *Current Eye Research*, 37(2), 101–108, 2012. doi: 10.3109/02713683.2011.631722.
28. Nguyen TP, Patel ZM. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *International Forum of Allergy & Rhinology*, Vol. 00, No. 0, xxxx 2018. doi: 10.1002/alr.22140.
29. Fokkens, W. J. 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. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61955-2.
30. Devalia, J. L. et al. Effect of Variable Inspiratory Flow Rate on the Performance of the Budesonide Rhinocort Turbuhaler. *Clin Drug Invest* 2001; 21 (3): 195-201. doi: 10.2165/00044011-200121030-00005.
31. Bende, M. et al. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immuno* 2002; 88(6):617-23. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61894-7.
32. Maneechotesuwan K, Assawabhumi J, Rattanasengloet K, Suthamsmai T, Pipopsuthipaiboon S, Udompunturak S. Comparison between the effects of generic and original salmeterol/fluticasone combination (SFC) treatment on airway inflammation in stable asthmatic patients. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2014; 97: S91-100. PMID: 24772585.

33. Panahi, M. Ghanei, H. Maghsoudi, et al. Generic versus brand-name fluticasone/salmeterol. *Acta Biomed* 2018; Vol. 89, N. 2: 186-192. doi: 10.23750/abm.v89i2.5411.
34. Vari MS, Pinto F, Mencaroni E, et al. Safety of overnight switch from brand-name to generic levetiracetam. *Clin Drug Investig* 2016;36(1):87–91. doi: 10.1007/s40261-015-0351-1.
35. Hartung DM, Middleton L, Svoboda L, McGregor JC. Generic substitution of lamotrigine among medicaid patients with diverse indications: a cohort-crossover study. *CNS Drugs* 2012;26(8):707–16. doi: 10.2165/11634260-000000000-00000.
36. Kim YI, Kim JH, Lee TY, Lee KW. Efficacy and safety of glaucoma patients 'switch from a 2% dorzolamide/0.5% timolol fixed-combination brand-name drug to its generic counterpart. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(6):335–9. PMID: 33367157.
37. Bousquet J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; Nov;108(5 Suppl):S147-334. doi: 10.1067/mai.2001.118891.
38. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(2):197–206.
39. Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015; 372:456-63. doi: 10.1056/NEJMcp1412282.

### **Figure legends**

**Fig 1.** Bloxspot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Rhinitis Control Assessment Test (RCAT), Nasal Obstruction Symptom Rating Scale (NOSE) and Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) tests were evaluated by ANOVA, in intention-to-treat (ITT) data analysis.

**Fig 2.** Bloxspot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) and Nasal Obstruction Symptom Rating Scale (NOSE) tests were evaluated by ANOVA, in per-protocol (PP) data analysis.

**Fig 3.** Bloxspot graph comparing the means of pre- and post-treatment differences among 3 brands of nasal budesonide (Busonid®, Budecort® and Noex®), when University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) and (Peak Nasal Inspiratory Flow) PNIF tests were evaluated by Kruskal-Wallis, in per-protocol (PP) data analysis.

### **Table legends**

**Table 1.** Demographic data of the patients in the trial.

**Table 2.** Results of pre- and post-treatment tests when comparing different brands of intranasal corticosteroids in intention-to-treat ITT data analysis.

**Table 3.** Results of pre- and post-treatment test when comparing different brands of intranasal corticosteroids in per-protocol PP data analysis.

## **6 CONCLUSÕES**

Este estudo demonstrou que a forma similar da budesonida nasal e dois medicamentos referência correspondentes têm eficácia semelhante no tratamento da RA. Mais ensaios clínicos são necessários para comparar a eficácia e segurança entre medicamentos referência e genéricos/similares a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

ALEYASIN A, HANAFI S, SAFFARIEH E, TORKAMANDI H, ALLAHYARI S, SADEGHI F, et al. Efficacy of generic granisetron vs Kytril. for PONV in major gynecological operations: a randomized, double-blind clinical trial. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR** 2012; 11(4): 1059.

ANVISA, Resolução - RDC N° 37, de 3 de Agosto de 2011. Artigo quarto. Disponível em [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0037\\_03\\_08\\_2011.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0037_03_08_2011.html).

BEIRAGHDAR F, PANAHI Y, EINOLLAHI B, NEMATI E, GHADIANI MH, SAHEBKAR A, et al. Investigation of the efficacy of a biogeneric recombinant human erythropoietin alfa in the management of renal anemia in patients on hemodialysis: a multi-center clinical trial. **Clinical laboratory** 2011; 58(7-8): 737-45.

BEIRAGHDAR F, PANAHI Y, EINOLLAHI B, TORKAMAN M, MOHAMMADI R, MARZONV et, et al. Investigation of the efficacy of a biogeneric recombinant human erythropoietin alfa in the correction of post-transplantation anemia: a randomized comparative trial with Eprex. **Clinical laboratory** 2011; 58(11-12): 1179-85.

BERG MJ, GROSS RA, HASKINS LS, ZINGARO WM, TOMASZEWSKI KJ. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. **Epilepsy Behav** 2008;13(4):693–9.

BEZERRA, T. F. P. et al. Cross-cultural adaptation and validation of a quality of life questionnaire: the Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. **Rhinology**, v. 49, n. 2, p. 227–231, 2011.

BIALER M, MIDHA KK. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. **Epilepsia** 2010; 51: 941–50.

BOUSQUET, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). **J Allergy Clin Immunol** 2001; 108:S147-336.

BOUSQUET, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 63, n. SUPPL. 86, p. 8–160, 2008.

BOUSQUET, et al. Allergic rhinitis. **Nature Reviews** 2020; 6:95, p. 1-17.

BRASIL, Lei 6360, de 23 de Setembro de 1976. Artigo terceiro. Disponível em [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L6360.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6360.htm)

BRENNAN TA, LEE TH. Allergic to generics. **Ann Intern Med** 2004;141(2):126–30.

CALABRIA CW, DIETRICH J, HAGAN L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. **Allergy Asthma Proc** 2009;30(4):386–96.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP), European Medicine Agency. **Guideline on the investigation of bioequivalence**, 2010.

CRAWFORD P, FEELY M, GUBERMAN A, KRAMER G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. **Seizure** 2006;15(3):165–76.

DASS K, PETRUSAN AJ, BEAUMONT J, et al.: Assessment of sleep disturbance in children with allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2017; 118(4): 505–6.

DEL TACCA M, PASQUALETTI G, DI PAOLO A, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. **Br J Clin Pharmacol** 2009;68(1):34–42.

DEMOLY P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. **Am J Otolaryngol** 2008;29(6):403–13.

DUNEE S, SHANNON B, DUNNE C, CULLEN W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. **BMC Pharmacology and Toxicology** 2013; 14(1): 1.

DYKEWICZ MS, HAMILOS DL. Rhinitis and sinusitis. **J Allergy Clin Immunol** 2010; 125:S103–15.

ELLEGARD EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. **Clin Rev Allergy Immunol** 2004;26(3):149–59.

FERNANDES, P. H. et al. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 82, n. 6, p. 674–679, 2016.

FORNAZIERI, M. A. et al. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the university of pennsylvania smell identification test. **Chemical Senses**, v. 40, n. 2, p. 141–149, 2015.

GENERIC PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. Generic drug savings in the U.S. – Fifth Annual Edition, 2013. Available from [http://www.gphaonline.org/media/cms/2013\\_Savings\\_Study\\_12.19.2013\\_FINAL.pdf](http://www.gphaonline.org/media/cms/2013_Savings_Study_12.19.2013_FINAL.pdf). Accessed May 22, 2014.

GREINER, A. N. et al. Allergic rhinitis. **Lancet** 2011; 378: 2112–22.

GURDEEP S M, PHILIP R, ROSALIND S. Rhinocort vs Eltair: A comparative review of a patented and generic drug. **Tropical Biomedicine** 22(2): 221–224 (2005).

HADJIBABAIE M, KHOEE S, NEMATIPOOR E, GHOLAMI K, FATAHIAN A, JAHANGARD Z. Comparison of efficacy and tolerability of different brands of amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. **Journal of Pharmaceutical Care** 2015; 1(2): 41-4.

HANSEN, R. A. et al. Generic-to-brand switchback rates. **Pharmacotherapy**, v. 37, n. 4, p. 429-437, 2017.

HARTUNG DM, MIDDLETON L, SVOBODA L, MCGREGOR JC. Generic substitution of lamotrigine among medicaid patients with diverse indications: a cohort-crossover study. **CNS Drugs** 2012;26(8):707–16.

HAUCK WW, HYSLOP T, CHEN ML, PATNAIK R, WILLIAMS RL. Subject-by-formulation interaction in bioequivalence: conceptual and statistical issues. FDA Population/Individual Bioequivalence Working Group. Food and Drug Administration. **Pharm Res** 2000; 17: 375–80.

HESHMAT R, TAHERI E, LARIJANI B. Comparison of a generic and a brand metformin products in type II diabetes: A double blind randomized clinical trial study. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences** 2007; 15(2): 113-7.

HOYTE, F. C. L. et al. Recent advances in allergic rhinitis. **F1000Research** 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1333.

KAKLI, H. A. et al. Allergic Rhinitis. **Prim Care Clin Office Pract** 43 (2016) 465–475.

KAZEMIFARD AG, MOORE DE, MOHAMMADI A. Polarographic determination of benzaldehyde in benzyl alcohol and sodium diclofenac injection formulations. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis** 2002; 30(2): 257-62.

KEENUM AJ, DEVOE JE, CHISOLM DJ, WALLACE LS. Generic medication for you, but brand-name medications for me. **Res Social Adm Pharm** 2012;8(6):574–8.

KEITH LG, OLESZCZUK JJ, STIKA CS, STINE S. Generics: what's in a name? **International journal of fertility and women's medicine** 1997; 43(3): 139-49.

KESSELHEIM AS, GAGNE JJ, EDDINGS W, et al. Prevalence and predictors of generic drug skepticism among physicians: results of a national survey. **JAMA Intern Med** 2016;176(6):845–7.

KESSELHEIM AS, GAGNE JJ, FRANKLIN JM, et al. Variations in patients' perceptions and use of generic drugs: results of a national survey. **J Gen Intern Med** 2016;31(6):609–14.

KIM YI, KIM JH, LEE TY, LEE KW. Efficacy and safety of glaucoma patients' switch from a 2% dorzolamide/0.5% timolol fixed-combination brand-name drug to its generic counterpart. **J Ocul Pharmacol Ther** 2015;31(6):335–9.

LACHANAS, V. A. et al. Validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale for Greek Patients. **Otolaryngology -- Head and Neck Surgery**, v. 151, n. 5, p. 819–823, 2014.

LAMB CE, RATNER PH, JOHNSON CE, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. **Curr Med Res Opin** 2006;22:1203–10.

MELTZER, E. O. Allergic Rhinitis. Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 36, n. 2, p. 235–248, 2016.

- MENG, Y. et al. Novel developments in allergic rhinitis. **Allergy** 2020; Dec;75(12):3069-3076.
- MIN YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. **Allergy Asthma Immunol Res** 2010;2(2):65–76.
- NAMAZI M, YOUSEFI Z, SHIRAZI M, SHAYKHOLESLAMI M, VAKILI H, MOATAMEDI M, et al. Comparison of the clinical efficacy of three brands of warfarin. **Indian Journal of Pharmacology** 2004; 36(6): 360.
- NATHAN RA. Management of patients with allergic rhinitis and asthma: literature review. **South Med J** 2009;102(9):935–41.
- NETO, G. A. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Resolução 391, 1999. Disponível em: <https://documentos.mpsc.mp.br/portal/Conteudo/cao/ccf/quadro%20sinotico%20sus/Resolucao%20ANVS%20n%20391-99%20Regulamento%20medicamentos%20genericos.pdf>. Acessado em: 23 de maio 2022.
- OKANO M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. **Clin Exp Immunol** 2009;158(2):164–73.
- O'MALLEY AJ, FRANK RG, KADDIS A, ROTHENBERG BM, MCNEIL BJ. Impact of alternative interventions on changes in generic dispensing rates. **Health Serv Res** 2006;41(5):1876–94.
- SAYYAH M, ARGANI H, POURMAND G, AMINI H, AHMADIANI A, editors. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of iminoral compared with neoral in healthy volunteers and renal transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, 2007: Elsevier.
- SCARUPA MD, KALINER MA. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations. **World Allergy Organ J** 2009;2(3):20–5.
- SCHATZ M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. **Allergy** 2007; 62(Suppl 85):9–16.
- SCHATZ, M. et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: A brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 104, n. 2, p. 118–124, 2010.
- SCHENKEL EJ, SKONER DP, BRONSKY EA, 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(2):E22.
- SEIDMAN MD, GURGEL RK, LIN SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2015;152(2):197–206.
- SEWELL K, ANDREAE S, LUKE E, SAFFORD MM. Perceptions of and barriers to use of generic medications in a rural African American population, Alabama, 2011. **Prev Chronic Dis** 2012;9: E142.

- SHRANK WH, COX ER, FISCHER MA, MEHTA J, CHOUDHRY NK. Patients' perceptions of generic medications. **Health Aff (Millwood)** 2009;28(2):546–56.
- SICHERER SH, WOOD RA. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. **Pediatrics** 2012;129(1):193–7.
- SKONER DP, BERGER WE, GAWCHIK SM, et al. Intranasal triamcinolone and growth velocity. **Pediatrics** 2015;135:e348.
- SMALL P, KIM H. Allergic rhinitis. **Allergy Asthma Clin Immunol** 2011;7(Suppl 1):S3.
- SOLELHAC G, CHARPIN D. Management of allergic rhinitis. **F1000prime Rep** 2014;6:94.
- STEWART, M. G. et al. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 130, n. 2, p. 157–163, 2004.
- STUCK BA, CZAJKOWSKI J, HAGNER AE, et al.: Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. **J Allergy Clin Immunol**. 2004; 113(4): 663–8.
- SUR DK, SCANDALE S. Treatment of Allergic Rhinitis. **Am Fam Physician** 2010; 81(12):1440–6.
- TEIXEIRA, R. U. F. et al. Peak nasal Inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 77, n. 4, p. 473–480, 2011.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence. Studies for orally administered drug products – general considerations, 2003.
- U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Abbreviated new drug application (ANDA): generics, 2014. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/default.htm>. Accessed May 22, 2014.
- VAN CAUWENBERGE, P. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. **Allergy**, v. 55, n. 2, p. 116-134, 2000.
- WEBER RW. Allergic rhinitis. **Prim Care** 2008;35(1):1–10.
- WEINER JM, ABRAMSON MJ, PUY RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. **BMJ** 1998; 317: 1624–29.
- WILSON AM, O'BYRNE PM, PARAMESWARAN K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. **Am J Med** 2004; 116: 338–44.

WILSON AM, ORR LC, SIMS EJ, LIPWORTH BJ. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. **Clin Exp Allergy** 2001; 31: 61–68.

YÃNEZ A, RODRIGO GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2002; 89: 479–84.

YU, Y. et al. Intrasubject variability in drug exposure upon drug switching. **Br J Clin Pharmacol** 2015; 81(4): 667-678.

ZHANG, Y. et al. Advances and highlights in allergic rhinitis. **Allergy** 2021; Nov;76(11):3383-3389.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A — Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Marco Aurélio Fornazieri, responsável pela pesquisa “Comparação de três marcas de budesonida tópica no tratamento da rinite alérgica: ensaio clínico randomizado e controlado”, estou fazendo um convite para você participar como voluntário deste estudo. Este estudo visa avaliar a eficácia de três marcas de budesonida tópica no tratamento da rinite alérgica. Para isso será realizado tanto o teste de olfato pré e pós-avaliação, quanto a distribuição da medicação para todos os pacientes. Ambos não oferecem riscos à saúde e já fazem parte dos medicamentos vendidos nas farmácias. Somente no final do estudo, poderemos concluir se há alguma diferença entre os medicamentos para o participante.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, porém sempre preservando a identificação dos voluntários. Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida com o pesquisador ou com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: [cep268@uel.br](mailto:cep268@uel.br). Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor(a).

Não há despesas pessoais ou compensação financeira para o participante devido a pesquisa em qualquer fase do estudo. Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa, você terá direito à assistência gratuita que será prestada pelos pesquisadores do estudo. Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento sem nenhum tipo de prejuízo à continuidade de seu atendimento na Instituição.

Eu, \_\_\_\_\_, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável ou um de seus representantes (Caio Brasil, Leonardo Alves, Murilo Carlos Gimenes e Vinícius Domingos Sartori Rimoldi), para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário

\_\_\_\_\_  
Assinatura de uma testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário (ou de seu representante legal) para a participação neste estudo.

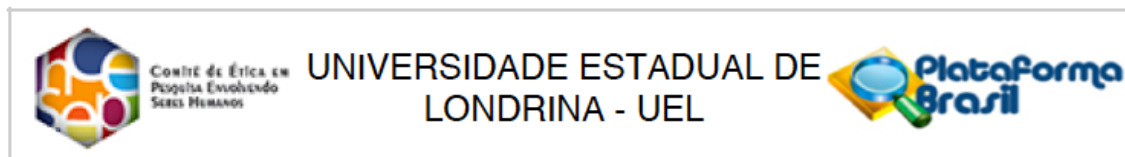
\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pela obtenção do TCLE

#### Dados do Pesquisador

Marco Aurélio Fornazieri  
Rua Senador Souza Naves, 1436  
Telefone: (43) 8813-3812  
E-mail: [marcofornazieri@gmail.com](mailto:marcofornazieri@gmail.com)

## ANEXOS

## ANEXO A — Parecer do comitê de ética em pesquisa



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** COMPARAÇÃO DE TRÊS MARCAS DE BUDESONIDA TÓPICA NO TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E CONTROLADO

**Pesquisador:** Marco Aurélio Fornazieri

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 87349617.5.0000.5231

**Instituição Proponente:** CCS - Departamento de Clínica Cirúrgica

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.846.406

**Apresentação do Projeto:**

**INTRODUÇÃO:** A eficiência dos medicamentos similares é questionada tanto no meio médico como entre os leigos, de maneira que um estudo direcionado a essa questão poderia diminuir ou até mesmo solucionar essas dúvidas. Os medicamentos tópicos similares não são submetidos a estudo de bioequivalência, o que torna a relevância da eficiência dos corticosteroides tópicos para a rinite alérgica ainda mais relevante. **TIPO DE ESTUDO:** Ensaio clínico, randomizado, paralelo e open label. **OBJETIVO:** Comparar a eficácia de uma marca similar de budesonida tópica com duas referências no tratamento da rinite alérgica. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Serão analisados 3 grupos de 30 indivíduos cada que foram diagnosticados com rinite alérgica através de critérios clínicos e IgE específico positivo. A eficácia do tratamento será através da mensuração da função nasal com os seguintes testes: Teste de Identificação da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), pico de fluxo inspiratório nasal (PNIF), questionários RCAT (Rhinitis Control Assessment Test) e NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation). A segurança da medicação também será aferida por medição de cortisol urinário. **RESULTADOS ESPERADOS:** Espera-se com esta intervenção, esclarecer se há diferenças significativas no tratamento da rinite alérgica entre estas marcas, a eficiência e comparação do medicamento similar em relação à medicação referência. Por fim, caso existirem diferenças, levantar hipóteses para suas causas.

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

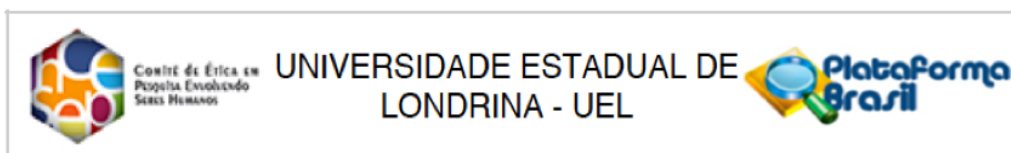
**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.846.406

**Hipótese:**

Há diferenças na eficácia no tratamento da rinite alérgica ao se comparar budesonida similar com as chamadas referências.

**Metodologia Proposta:**

Serão analisados 90 pacientes com diagnóstico de rinite alérgica, feito por dados clínicos (espirros, coriza, prurido nasal e/ou ocular) e confirmado pelo exame (sorológico) de IgE específico. A população estudada é de 18 a 55 anos e serão acompanhados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (HC-UEL). Os pacientes serão recrutados no ambulatório de otorrinolaringologia do HCUEL pelo residente e acadêmicos participantes do projeto. Serão formados 3 grupos de 30 pacientes, de forma randomizada e open label dos pesquisadores, os quais serão submetidos à uma marca de budesonida (Budecort Agua, Budesonid ou Noex) durante 30 dias e depois avaliados novamente por testes subjetivos e objetivos (NOSE, RCAT, UPSIT e PNIF), os quais foram realizados antes do uso da medicação analisada no estudo.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Comparar a eficácia das marcas de budesonida tópica, referências e similar, no tratamento da rinite alérgica.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar os efeitos colaterais de cada medicação durante o estudo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Efeitos adversos/colaterais do uso de budesonida (interferência no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal).

**Benefícios:**

Esclarecer se há diferenças entre budesonida similar e referência no tratamento da rinite alérgica, assim auxiliando em um tratamento mais adequado e talvez associado a menor peso econômico aos pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de pesquisa relevante.

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

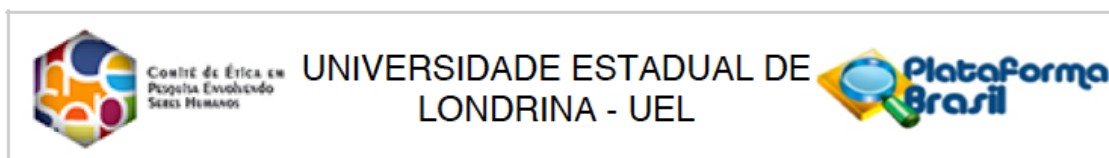
**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.848.408

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos apresentados foram:

- Folha de rosto para pesquisa com seres humanos.
- Termo de consentimento livre e esclarecido em forma de convite.
- Declaração da unidade coparticipante aprovando o projeto e autorizando seu início após aprovação pelo CEP-UEL.

**Recomendações:**

Não há nesse momento.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências foram atendidas e, portanto, vota-se pela aprovação do projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_996595.pdf	17/07/2018 23:05:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/07/2018 23:03:30	Marco Aurélio Fomazieri	Aceito
Outros	Superintendente.pdf	07/04/2018 21:01:59	Marco Aurélio Fomazieri	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoEnsaio.docx	02/11/2017 22:44:20	Marco Aurélio Fomazieri	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	02/11/2017 22:37:12	Marco Aurélio Fomazieri	Aceito

**Situação do Parecer:**

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

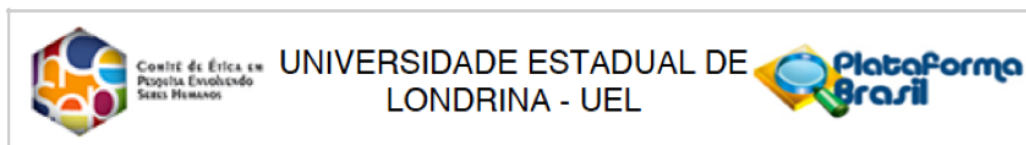
UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.846.406

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 27 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**  
**Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br

**ANEXO B — Critérios para inclusão no estudo**

Todas as questões devem ser respondidas, mas não poderá participar do estudo se alguma resposta obtida estiver em destaque.

1	<b>Infecção das vias aéreas superiores atual?</b>	1 - Sim	2 – Não	
2	<b>Menor de 18 anos ou maior que 55 anos?</b>	1 – Sim	2- Não	
2	<b>História de cirurgia nasal prévia?</b>	1 - Sim	2 – Não	
3	<b>Completo o ensino médio?</b>	1- Sim	2 – Não	
4	<b>Uso de antibiótico nos últimos 30 dias?</b>	1. Sim	2- Não	
5	<b>Uso de anti-histamínico nos últimos 30 dias?</b>	1. Sim	2- Não	
6	<b>Uso de corticosteroides nos últimos 30 dias?</b>	1. Sim	2- Não	
7	<b>Uso de vasoconstritor nos últimos 30 dias?</b>	1. Sim	2- Não	
8	<b>História de trauma cranioencefálico?</b>	1 - Sim	2 - Não	
9	<b>Se mulher, está grávida ou lactante?</b>	1 - Sim	2 - Não	
10	<b>Se mulher, UPSIT menor ou igual que 18?</b>	1 - Sim	2 - Não	
	<b>Se homem, UPSIT menor ou igual que 16?</b>	1 - Sim	2 - Não	
<b>Sofre de alguma destas doenças?</b>				
11	<b>a) Parkinson</b>	1 – Sim	2 – Não	
	<b>b) Alzheimer</b>	1 – Sim	2 – Não	
	<b>c) Epilepsia</b>	1 – Sim	2 – Não	
	<b>d) Esquizofrenia</b>	1 - Sim	2 – Não	
	<b>e) Perda grave de memória</b>	1 - Sim	2 – Não	
12	<b>Sofre de asma?</b>	1 - Sim	2 – Não	
13	<b>Sofre de anosmia?</b>	1 - Sim	2 – Não	
14	<b>Nasofibrosopia com pólipos?</b>	1 - Sim	2 – Não	

**INCLUÍDA: ( ) SIM ( ) NÃO**

## ANEXO C — Questionário de primeira entrevista

<b>LOCAL:</b>		<b>DATA:</b> ____/____/____			
<b>MÉDICO:</b>					
<b>Nome:</b>					
<b>Data de Nascimento:</b> ____/____/____		<b>Idade:</b> ____ anos			
<b>Sexo:</b>		1 - Masculino		2 - Feminino	
<b>Endereço atual:</b>					
Rua/Av/Al: _____				Nº _____	
Compl. _____		CEP: _____ - ____			
Bairro: _____		Região: _____			
<b>Telefone para contato:</b>					
Fixo: ( ____ ) _____ - _____		( ____ ) _____ - _____			
Celular: ( ____ ) _____ - _____		( ____ ) _____ - _____			
<b>Email:</b>					
<b>Profissão</b>					
<b>Cor (branco, negro, pardo, amarelo, indígena)</b>	1- Branco	2 - Negro	3 - Pardo	4 - Amarelo	5 - Indígena
<b>Renda mensal</b>	1 - 1 salário	2 - 1 a 4 salários	3 - 5 a 10 salários	4 - Mais de 10 salários	
<b>Rinite Alérgica Intermitente ou Persistente</b>	1 - Intermitente		2 - Persistente		
<b>Rinite Alérgica Leve ou Moderada/Grave</b>	1 - Leve		1 - Moderada/Grave		
<b>Tempo da rinite</b>	Em anos:				
<b>Tratamento Prévio do distúrbio do olfato? (medicações, dose e por que período)</b>	1 - Sim		2 - Não		
	Qual:				
<b>Em crise de Rinite Alérgica no momento?</b>	1 - Sim		2 - Não		
<b>Medicações em uso no momento (medicação e dose)</b>	1 - Sim		2 - Não		
	Se sim, qual:				
<b>Obstrução</b>	1 - Sim		2 - Não		

Coriza	1 - Sim	2 - Não
Rinorréia	1 - Sim	2 - Não
Prurido Nasal	1 - Sim	2 - Não
Prurido Ocular	1 - Sim	2 - Não
Prurido nas orelhas	1 - Sim	2 - Não
Prurido no palato	1 - Sim	2 - Não
Espirros	1 - Sim	2 - Não
Epistaxe (sangramento nasal)	1 - Sim	2 - Não
Fadiga	1 - Sim	2 - Não
Cefaleia	1 - Sim	2 - Não
Outros Sintomas	1 - Sim	2 - Não
	Quais:	
VAS olfato subjetivo (0 sem olfato-10 olfato normal)	Valor:	
Incômodo com perda de olfato (0 nenhum incômodo 10 muito incômodo)	Valor:	
Qual a frequência que você lembra-se do seu problema do olfato (0 nunca 10 sempre)	Valor:	
Como o problema do olfato afetou sua performance profissional no último mês (0 nada 10 extremamente)	Valor:	
Como a perda de olfato afeta suas atividades recreacionais no último mês (0 nada 10 extremamente)	Valor:	
Como o problema de olfato afetou sua vida privada no último mês (0 nada 10 extremamente)	Valor:	
VAS obstrução nasal (0 nada, 10 muito)	Valor:	
Precisou fazer uso de outra medicação antes do retorno? Qual?	1 - Sim	2 - Não
	Qual:	
Você teve problema de saúde ou sintoma não associada a sua rinite desde a última consulta? Qual?	1 - Sim	2 - Não
	Qual:	
Tratamento prévio? Qual medicamento?	1 - Sim	2 - Não
	Qual:	
UPSIT (relacionar com os valores de exclusão)	1 - Sim	2 - Não
	Se sim, pontuação de:	
NOSE	1 - Sim	2 - Não
RCAT	1 - Sim	2 - Não
PNIF	Valor:	

### ANEXO D — Questionário de retorno

Questionário Quarta semana (RETORNO)
Utilizou outro algum medicamento na última semana? 1. Sim 2. Não  Se usou, qual? Motivo?
Na última semana ocorreu algum sintoma?
UPSIT
SNOT
RCAT
PNIF
Aderência ao tratamento: Esqueceu de usar a medicação do estudo?      Sim      Não Se sim, 9 ou mais dias sem a medicação ? _____ dias ( <b>9 ou igual-&gt; excluído do estudo</b> ); Quantos dias ao todo de uso da medicação _____ dias

**ANEXO E — Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)**

Questão	Resposta	Correta
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

Questão	Resposta	Correta
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

Números de acertos: \_\_\_\_/40

Resultado do teste:

( ) Normosmia    ( ) Microsmia leve    ( ) Microsmia moderada    ( ) Microsmia grave  
 ( ) Anosmia

## ANEXO F — Teste de Avaliação de Controle da Rinite (RCAT)

1) Durante a última semana, com que frequência você apresentou obstrução nasal?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5	4	3	2	1

2) Durante a última semana, com que frequência você espirrou?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5	4	3	2	1

3) Durante a última semana, com que frequência seus olhos lacrimejaram?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5	4	3	2	1

4) Durante a última semana, quanto seus sintomas nasais ou alérgicos interferiram com o seu sono?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5	4	3	2	1

5) Durante a última semana, com que frequência você evitou alguma atividade (por exemplo, visitar uma casa com gato ou cachorro) devido aos seus sintomas nasais ou de outras alergias?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5	4	3	2	1

6) Durante a última semana, quanto seus sintomas nasais ou alérgicos estiveram controlados?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5	4	3	2	1

### ANEXO G — Escala para Avaliação do Sintoma de Obstrução Nasal (NOSE)

Durante o último mês, qual foi a intensidade em que as situações abaixo foram um problema para você?  
(Faça um círculo na resposta mais correta.)

	<b>Não é um problema</b>	<b>Problema muito pequeno</b>	<b>Problema moderado</b>	<b>Problema razoavelmente grave</b>	<b>Problema grave</b>
<b>1. Congestão nasal ou sensação de nariz cheio</b>	0	1	2	3	4
<b>2. Bloqueio ou obstrução nasal</b>	0	1	2	3	4
<b>3. Dificuldade para respirar pelo nariz</b>	0	1	2	3	4
<b>4. Dificuldade para dormir</b>	0	1	2	3	4
<b>5. Incapaz de respirar o suficiente pelo nariz durante exercício ou esforço</b>	0	1	2	3	4

\_\_\_\_\_ pontos.

## ANEXO H — Diário de uso de medicamento

DIA	APLICOU (SIM / NÃO)		OUTRAS QUEIXAS RELACIONADAS AO NARIZ
	Manhã	Noite	
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			

<b>23</b>			
<b>24</b>			
<b>25</b>			
<b>26</b>			
<b>27</b>			
<b>28</b>			