



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

LEONARDO NOVAIS FREITAS

**A EFICÁCIA DO MONTELUCASTE NO TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

LEONARDO NOVAIS FREITAS

**A EFICÁCIA DO MONTELUCASTE NO TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Ila Sobral Muniz

SALVADOR

2023

RESUMO

Introdução: A rinite alérgica é uma inflamação caracterizada por sintomas nasais, a exemplo de coriza hialina, obstrução nasal, prurido nasal e espirros, como consequência da reação inflamatória mediada por anticorpos IgE específicos. É uma doença que acomete principalmente os grandes centros urbanos, sendo considerada a alergia mais comum entre os brasileiros. Os Cisteinil-leucotrienos (CysLTS) são mediadores endógenos da inflamação, que desempenham um importante papel nas doenças alérgicas, estimulando a produção de muco e broncoconstrição. O montelucaste atua bloqueando essas substâncias. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança do tratamento com montelucaste em pacientes com rinite alérgica comparando os resultados do tratamento com o montelucaste com corticóide tópico na rinite alérgica e levantar os efeitos colaterais do medicamento analisado. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática sem metanálise sob método descritivo com dados secundários. Foram utilizadas as seguintes bases de dados para pesquisa: PUBMED/MEDLINE, LILACS E SCIELO, tendo como palavras-chave os termos: “Montelukast”, “allergic rhinitis”. **Resultados:** Foram incluídos um total de 8 estudos nesta revisão, realizados entre 2003 e 2020, variando em faixa etária de 13 a 65 anos. Dentre os artigos selecionados 4 deles usam como comparador a fluticasona, 2 usam a mometasona e outros 2 usam a budesonida. **Conclusões:** O estudo demonstrou que o montelucaste é mais efetivo no tratamento da rinite alérgica quando em terapia combinada com corticosteroides nasais tópicos. Em monoterapia há melhora de sintomas como rinorreia, porém não o suficiente para tê-lo como terapia linha. **Palavras-chave:** Rinite alérgica; Montelucaste; Corticosteroides nasais tópicos; sintomas nasais

Abstract

Introduction: Allergic rhinitis is an inflammation characterized by nasal symptoms, such as clear nasal discharge, nasal congestion, nasal itching, and sneezing, resulting from an inflammatory response mediated by specific IgE antibodies. This condition predominantly affects urban areas and is the most common allergy among Brazilians. Cysteinyl-leukotrienes (CysLTS) are endogenous inflammatory mediators that play a significant role in allergic diseases, stimulating mucus production and bronchoconstriction. Montelukast acts by blocking these substances. **Objective:** To assess the efficacy and safety of montelukast treatment in patients with allergic rhinitis, comparing the results of montelukast treatment with topical corticosteroids in allergic rhinitis and identify the side effects of the analyzed medication. **Methods:** This systematic review, without meta-analysis, utilized a descriptive approach with secondary data. The search was conducted in the PUBMED/MEDLINE, LILACS, and SCIELO databases, using the keywords "Montelukast" and "allergic rhinitis." Efficacy outcomes were analyzed. **Results:** Eight studies, conducted between 2003 and 2020, were included in this review, with participants ranging from 13 to 65 years of age. Four of the studies compared montelukast with fluticasone, two with mometasone, and two with budesonide. The majority of the studies included in the review demonstrated that the combination of nasal corticosteroids with montelukast is more effective than the isolated use of montelukast. **Conclusions:** This study showed that montelukast is more effective in treating allergic rhinitis when used in combination with topical nasal corticosteroids. When used as a monotherapy, montelukast improves symptoms such as nasal discharge but is not sufficient to be considered a first-line therapy.

Keywords: Allergic rhinitis; Montelukast; Topical nasal corticosteroids; nasal symptoms.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	OBJETIVO.....	8
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	9
4	METODOLOGIA.....	15
5	Resultados.....	17
6	Discussão.....	24
7	Conclusão.....	27
8	REFERÊNCIAS.....	28

1 Introdução

A rinite alérgica é uma inflamação caracterizada por sintomas nasais, a exemplo de coriza hialina, obstrução nasal, prurido nasal e espirros, que ocorrem como consequência da reação inflamatória mediada por anticorpos IgE específicos. Esses sintomas apesar de serem característicos da doença, não são patognomônicos e costumam ser desencadeados por exposição a ácaros da poeira, poluição ambiental, pólenes bem como mudanças na temperatura e umidade.

A doença acomete pessoas principalmente os grandes centros urbanos, sendo considerada a alergia mais comum entre os brasileiros.

A partir do protocolo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), tivemos acesso a dados epidemiológicos da rinite alérgica em escolares e adolescentes sendo documentado que 12,8% das crianças entre 6-7 anos apresentavam sintomas da rinoconjutivite (rinite alérgica) sem estar resfriados. A prevalência em adolescentes entre 13-14 anos foi de 18%.

A ocorrência da rinite alérgica em crianças possui influência negativa na cognição, na memória, no processo de aprendizado e no comportamento desses indivíduos. Tudo isso pode levar a um prejuízo na qualidade de vida, coisa que na infância pode comprometer o desenvolvimento físico, cognitivo e social das crianças.

Muitos tratamentos disponíveis se mostraram eficazes no tratamento desta patologia, dentre eles inclui-se os não farmacológicos, como reduzir a exposição aos ácaros, e os farmacológicos no qual estão incluídos o uso de anti-histamínicos, que são considerados os medicamentos de primeira linha contra a rinite alérgica, tendo como exemplos a Clorfeniramina (primeira geração) e a fexofenadina (segunda geração). Descongestionantes nasais, pertencentes ao grupo dos estimulantes adrenérgicos ou adrenomimpéticos, os corticosteroides tópicos nasais que atuam na desinflamação da mucosa nasal, tendo como exemplos a budesonida e a mometasona, além dos antagonistas dos receptores de leucotrienos que serão abordados nesse trabalho através do montelucaste. Porém é de suma importância o desbravamento de novos conhecimentos sobre uma diversidade de substâncias, devido, por exemplo, a resistência ao tratamento, persistência de sintomas e baixa adesão, para tratamentos alternativos.

No presente estudo é sugerido o uso de um medicamento chamado Montelucaste, um agonista do receptor de leucotrienos, originalmente usado para profilaxia e tratamento

crônico da asma. Estudaremos, então, sua eficácia no tratamento também da rinite alérgica, doença que está frequentemente associada a asma.

2 OBJETIVO

Objetivo Geral: Avaliar a eficácia e segurança do tratamento com montelucaste em pacientes com rinite alérgica.

Objetivos Específicos:

- Comparar os resultados do tratamento com o montelucaste com corticóide tópico na rinite alérgica.
- Levantar os efeitos colaterais do medicamento analisado.

3- REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CONCEITO

A Rinite alérgica é a inflamação mediada por anticorpos IgE específicos [3] e a disfunção da mucosa nasal, sendo caracterizada pelos seguintes sintomas nasais: obstrução e congestão nasal, rinorreia anterior e posterior, espirros e prurido nasal. Alguns pacientes também podem apresentar sinais e sintomas associados como prurido ocular, eritema, prurido faríngeo, chiado e tosse. Ainda podem existir sintomas associados como roncos, e hiposmia. Geralmente ocorrem durante dois ou mais dias consecutivos por mais de uma hora na maioria dos dias. [4] [7]

Para classificar a rinite em tipos a Academia Europeia de Alergia e Imunologia utilizou-se de critérios como dados clínicos, frequência e intensidade dos sintomas, citologia nasal, fatores etiológicos e fenótipos. Assim, temos a sua divisão em 4 tipos, sendo eles: 1) rinite infecciosa 2) rinite alérgica 3) rinite não alérgica não infecciosa e 4) rinite mista. Este trabalho, é uma revisão sistemática sobre a Rinite Alérgica que é forma mais comum, induzida por inalação de alérgeno em indivíduos sensibilizados [4]

3.2 EPIDEMIOLOGIA

O Brasil está no grupo que apresenta as maiores taxas de prevalência de rinite alérgica no mundo. Nesse país a prevalência da rinite alérgica é de 29,6% entre adolescentes e 25,7% entre escolares, segundo o estudo ISAAC [16].

Nas cidades das regiões sul e sudeste, as maiores prevalências de sintomas nasais ocorreram nos meses mais frios do ano (maio a agosto). Nas cidades do nordeste não

houve diferença na prevalência dos sintomas nasais segundo os meses do ano. [4]

Existe uma dificuldade de diagnóstico da rinite alérgica em lactentes por conta da alta prevalência de infecções virais com sintomas semelhantes aos da rinite alérgica.

A partir de tal incidência fica evidente a extrema necessidade de se estudar esta doença, e que os profissionais de saúde estejam preparados para diagnosticar e tratar seus pacientes para benefício da sua qualidade de vida.

Existem poucos estudos em relação à rinite alérgica, dentre eles o próprio International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – focado em crianças, e o European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) – focado em adultos europeus realizados entre 1990 e 2010, desde então não foram empreendidos novos estudos. [6] Assim, devemos analisar coerentemente os dados desses referidos estudos. Eles demonstram que a rinite alérgica começa cedo na vida das pessoas com uma prevalência de mais de 5% em crianças de até 3 anos. A presença dessa doença aumentou de 8,5% em crianças de 6-7 anos para 14,6% nos indivíduos de 13-14 na fase III do estudo ISAAC.

A rinite alérgica está mais presente em países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento.

Em geral, a prevalência da doença aumentou mundialmente desde 1960 num paralelo com o aumento da atopia, que se trata de uma tendência de produzir anticorpos IgE devido a fatores genéticos e/ou ambientais. [6]

3.3 FISIOPATOLOGIA

A resposta imune na rinite alérgica começa desde a mucosa nasal que representa a primeira linha de defesa contra agentes infecciosos transportados pelo ar. Na presença de fatores que prejudiquem a integridade da mucosa, o epitélio libera padrões moleculares associadas ao dano que iniciam o mecanismo de reparo, mas também induzem inflamação.[6] A resposta imune que leva à produção de IgE na rinite alérgica é frequentemente um fenômeno sistemático, e pacientes com rinite alérgica demonstram evidência de atopia sistemática.

Na fase de sensibilização, alérgenos são levados por células dendríticas na mucosa nasal e induzem uma sequência de eventos que levam à produção de IgE. Então acontece sua ligação aos mastócitos e basófilos e à um pool células T helper tipo 2 de memória específica ao alérgeno e Células B IgE+ . Em indivíduos que já são sensibilizados pelos alérgenos, uma exposição subsequente ativa basófilos e mastócitos na mucosa nasal, levando à liberação de mediadores alérgicos, incluindo

histamina e leucotrienos LTE4 e LTD4 que geram sintomas agudos da rinite alérgica. Em seguida, citocinas produzidas por células Th2 alérgico-específica de memória induz um infiltrado inflamatório em poucas horas, levando a mais sintomas modificando o aspecto funcional da mucosa nasal. [6]

Existem dois tipos de respostas imunes, a resposta imune inata e a resposta imune adaptativa. Esta última pode ser classificada em duas categorias baseadas no subtipo de linfócito T *helper* predominante, as categorias de linfócitos Th1 e Th2.[7]

Os linfócitos Th1 são responsáveis por defesa contra patógenos intra-celulares-
Realizam Fagocitose

Os linfócitos Th2 responde defendendo contra infecções parasitárias assim como os eosinofílicos mediados por IgE na inflamação de alergia.

Se a rinite alérgica vai se desenvolver como um resultado à exposição de alérgenos inaláveis depende muito do equilíbrio entre as células efectoras Th1 e Th2.[7]

3.3.1 Cascata do ácido aracdônico

Ao receber o estímulo da necessidade de eicosanóides, a Fosfolipase A2 é ativada e cataliza a liberação de ácido aracdônico da membrana fosfolipídica dos leucócitos – Mastócitos e Eosinófilos [12]

O ácido aracdônico por sua vez sofre oxidação sendo dividido em duas vias, a via da ciclooxigenase (Cox) e a via da lipooxigense (LOx).

Na via da Cox, se dá origem às prostaglandinas, dentre elas a PGE2 responsável por dor e febre.

Já na via da LOx são produzidos os leucotrienos que possuem função pró-inflamatória. [12]

Os leucotrienos C4, D4 e E4 contém o aminoácido cisteína em sua molécula e, por isto, eles são chamados de cisteinil-leucotrienos. [11]

Os Cisteinil-leucotrienos (CysLTS) são mediadores endógenos da inflamação, que desempenham um importante papel nas doenças alérgicas, estimulando a produção de muco e broncoconstrição.

O montelucaste atua bloqueando essas substâncias, mostrando efeitos parecidos com anti-histamínicos como a loratadina, porém menos eficaz que corticoides intra-nasais como o proprionato de fluticasona.

A capacidade de produzir grandes quantidades de leucotrieno a partir do ácido aracdônico é bem restrita aos leucócitos. Porém, os valores de LTB4 e cisteinil leucotrienos que os vários tipos de leucócitos produzem deonde das enzimas LTA4 hidrolase e LTC4 sintase, respectivamente. [14]

A ação do cisteinil-leucotrieno incluem potente broncoconstricção, inclusive maior que a induzida por histamina e metacolina, com alterações nos valores da função pulmonar, vasodilatação, aumento da secreção de muco. [15]

3.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da rinite alérgica em um paciente é feito através da história clínica, frequentemente sustentada pelo exame físico e pode ainda ser confirmado por testes objetivos como os testes in vitro com o soro IgE específico. A história clínica é parte essencial da avaliação de pacientes com suspeita de rinite alérgica.

Uma boa coleta da história inclui o tipo dos sintomas, sua duração, frequência e exposição ambiental, seja em casa, no trabalho ou na escola e as medicações usadas para aliviar os sintomas.

Já o exame físico inclui a análise do canal auditivo externo, membrana timpânica e ouvido médio que pode revelar retração da membrana timpânica ou fluido transudativo; cavidades nasais, as quais podem apresentar hipertrofia das conchas nasais inferiores, mucosa nasal congestionada e/ou edematosa e rinorreia, tecido orbital e periorbital; cavidade oral e faringe; e laringe via laringoscopia indireta. A ausculta dos pulmões também é necessária, até por conta da identificação de comorbidades como asma.

Ainda podem ser indicados para um diagnóstico mais preciso o exame da endoscopia nasal, teste cutâneo e teste intradérmico. Já o uso de exames radiológicos não é recomendado por conta da exposição desnecessária a radiação ionizante.[7]

3.5 TRATAMENTO:

3.5.1 MONTELUCASTE

O montelucaste é um agente anti-inflamatório que foi inicialmente desenvolvido como terapia para Asma e agora está sendo aplicado no tratamento da Rinite Alérgica. É um antagonista do tipo 1 do receptor de cisteinil-leucotrieno (CysLT1Rs). Foi primeiramente sintetizado no início da década de 1990. [10]

É um composto administrado por via oral, absorvido rapidamente e tem biodisponibilidade entre 60% e 70%. Em concentrações terapêuticas, o Montelucaste é encontrado quase que em sua totalidade ligado às proteínas (99%). Ele é amplamente metabolizado pelo CYP3A4 E CYP2C9 e sua meia-vida é de aproximadamente 3h a 6h. [13] [14]

3.5.2 CORTICOIDES NASAIS

Os corticoides intranasais são medicamentos que possuem potente ação anti-inflamatória que age diretamente na mucosa nasal e nos seios paranasais. Também reduzem a hiper-responsividade induzida por antígenos na mucosa nasal em resposta a desafios subsequentes com antígeno e histamina. Os Corticosteriodes nasais melhoram todos os sintomas de RA, em especial a congestão nasal, a alteração do olfato, a coriza, os espirros, o prurido nasal e os sintomas oculares associados. Seu uso leva à melhora na qualidade de vida, na qualidade de sono e na concentração diurna. [4] [6] [7]

3.5.3 ANTI-HISTAMÍNICOS

Os antihistamínicos H1 (anti-H1) são considerados medicamentos de primeira linha no tratamento da RA. Atuam na ação da histamina sobre as terminações nervosas sensoriais na estimulação reflexa parassimpática das secreções glandulares e na vasodilatação e aumento da permeabilidade pós-capilar. Deste modo, aliviam de forma eficaz os sintomas da fase imediata da RA, tais como o prurido nasal, os espirros, a rinorreia e os sintomas oculares associados, e parcialmente o bloqueio nasal, característico da fase tardia da doença. [4] [6] [7]

3.5.4 MEDIDAS NÃO FARMACOLOGICAS

A aplicação de medidas não farmacológicas é sublime e exige uma passagem obrigatória pela avaliação da complexidade de cada caso. Devem ser considerados os aspectos epigenéticos, ou seja os fatores do meio ambiente na expressão gênica, bem como os fatores ambientes desencadeantes da rinite alérgica, como a exposição aos ácaros. [4]

4-METODOLOGIA

4.1 DESENHO DE ESTUDO:

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, cuja pergunta de investigação corresponde a: Em Pacientes com Rinite Alérgica (P), o uso de montelucaste (I) comparado a corticoterapia tópica (C) é segura e eficaz (O)?

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos que utilizaram o montelucaste como uma das terapêuticas avaliadas, que usaram algum corticóide tópico nasal como comparador, com delineamento de ensaio clínico

Foram excluídos os estudos em que os pacientes estudados não tinham rinite alérgica confirmada, com dados insuficientes para avaliação e que estudassem somente pessoas com diagnóstico de asma.

4.3 FONTES DE DADOS e DESCRITORES

A pesquisa foi feita por meio de pesquisa nas bases eletrônicas do PUBMED/MEDLINE, LILACS E SCIELO.

Foram usados como descritores os termos “Montelukast” e “allergic rhinitis” combinados com sinônimos utilizados os operadores booleanos OR e AND, conforme mostrado no quadro 1.

4.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os estudos recuperados em cada uma das plataformas de busca foram importados para o gerenciador de referências Mendeley (REF), para exclusão das duplicatas. Em seguida, os estudos que permaneceram foram exportados para uma planilha eletrônica.

Após leitura de títulos e resumos (fase 1), os estudos que foram incluídos foram obtidos com o texto completo e avaliados com leitura completa (fase 2). OS estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram mantidos e tiveram os dados de interesse extraídos.

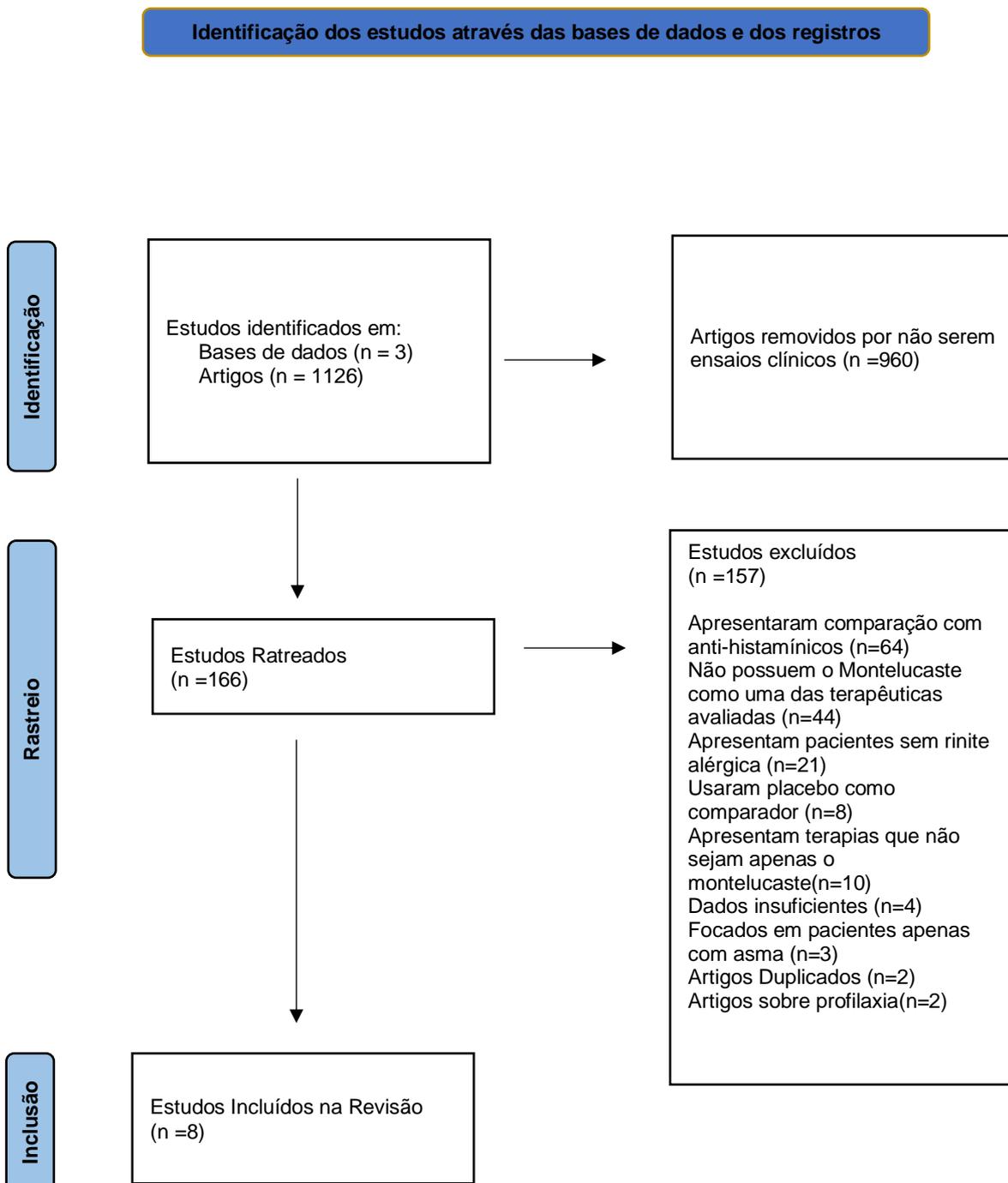
Plataformas de Busca	Estratégia de Busca	Resultados
PUBMED	<p>#3 "1-(((1R)-1-(3-((E)-2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)-cyclopropaneacetic acid" OR "MK 0476" OR "MK-0476" OR "Singulair" OR "montelukast sodium" OR "sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate"</p> <p>#4 "Allergic Rhinitides" OR "Rhinitides, Allergic" OR "Allergic Rhinitis"</p>	400
SCIELO	<p>#2 "Allergic Rhinitides" OR "Rhinitides, Allergic" OR "Allergic Rhinitis" AND "1-(((1R)-1-(3-((E)-2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)-cyclopropaneacetic acid" OR "MK 0476" OR "MK-0476" OR "Singulair" OR "montelukast sodium" OR "sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate"</p>	4
LILACS	<p>#1 "Allergic Rhinitides" OR "Rhinitides, Allergic" OR "Allergic Rhinitis" AND "1-(((1R)-1-(3-((E)-2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)-cyclopropaneacetic acid" OR "MK 0476" OR "MK-0476" OR "Singulair" OR "montelukast sodium" OR "sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate"</p>	722

5-Resultados

5.1 Identificação e seleção dos estudos

A pesquisa na base de dados Pubmed/Medline retornou 400 artigos em primeiro momento após utilização das palavras chaves descritas na metodologia. Na base de dados LILACS, um total de 722 artigos, após utilização das palavras chaves descritas na metodologia deste trabalho, foi obtida, enquanto na Scielo foram encontrados 4 artigos (Figura 1). Com base nos critérios de inclusão e exclusão aplicados e seguinte à leitura dos títulos e abstracts e textos completos, foram selecionados 8 artigos.

Figura 1: Fluxograma Prisma para seleção de artigos



5.2 Características dos estudos analisados

Todos os 8 artigos selecionados para essa revisão foram publicados entre os anos de 2003 e 2020, sendo esses estudos ensaios clínicos randomizados. Com relação ao país de origem dos estudos, temos que 3 artigos foram desenvolvidos nos Estados Unidos da América, 2 artigos foram desenvolvidos na China, 1 na Turquia, 1 na Malásia e 1 no Nepal. O total da amostra, contabilizando todos os 8 estudos, foi de 1973 pessoas.

A faixa etária dos trabalhos selecionados variou de 13 a 65 anos, com idade média de 39 anos. Sobre o tempo de desenvolvimento dos estudos foram escolhidos artigos com no mínimo 2 semanas e no máximo 8 semanas de tratamento, para análise das comparações e melhora ou não dos sintomas, que por sua vez foram selecionados basicamente por sintomas nasais, incluindo congestão, coceira, rinorreia e espirros, coceira ocular, função olfatória e hiposmia, febre, sintomas emocionais e qualidade de vida. Dentre os artigos selecionados 4 deles usam como comparador a fluticasona, 2 usam a mometasona e outros 2 usam a budesonida

O estudo de Hui Chen et al de 2019 foi realizado com 46 pessoas e comparou o uso de budesonida 256µg + montelukast 10 mg ou apenas budesonida 256µg. Foram randomizados 46 pacientes, dos quais 41 completaram o ensaio e 5 foram perdidos no acompanhamento. Foram analisados Sintomas nasais e coceira ocular e foi concluído que o tratamento de curta duração com montelucaste e budesonida intranasal combinados produz melhores efeitos que a budesonida apenas.

O estudo de A. Dalgic et al foi realizado com 30 pacientes e comparou o uso de Montelucaste de Sódio 10 mg e furoato de mometasona 200µg/ ou apenas Montelucaste ou apenas Mometasona. Foram randomizados 30 pacientes com história de clínica de rinite alérgica sazonal por pelo menos 1 ano. O estudo foi conduzido durante a estação polínica. Nesse estudo foi concluído que o furoato de mometasona é superior ao montelucaste na melhora da função olfatória. Apesar disso, o montelucaste mostrou eficácia no combate aos sintomas da rinite alérgica.

Quanto ao estudo de Hui Chen et al de 2018 temos que a partir de uma amostra de n=100, os participantes foram randomizados para o uso de Budesonida 256 µg, Montelucaste 10mg ou Budesonida 128 µg + Montelucaste 10mg por 14 dias. Este estudo foi feito também durante a estação polínica. Todos os participantes eram não fumantes e não asmáticos. O estudo encontrou que o uso combinado de Budesonida

128 µg + Montelucaste 10mg pode ter um melhor perfil de eficácia do que a monoterapia com um dos dois medicamentos.

B-S GOH em 2014, na Malásia realizou um estudo com n=128 participantes, de 13 a 51, dos quais foram divididos em 3 grupos para usarem respectivamente tabletes de montelucaste e spray nasal de proprionato de fluticasona ou proprionato de fluticasona + placebo. Os pacientes foram requisitados para estar em bom estado físico e mental e foram excluídos do estudo aqueles que fossem asmáticos ou que apresentassem doença nasal crônica, bem como alguma espécie de tumor nasal. O estudo concluiu que houve melhora dos sintomas e na qualidade de vida no uso da terapia combinada entre o montelucaste e a fluticasona.

O estudo de Rania Esteitie et al comparou o uso de proprionato de fluticasona + placebo ou montelucaste, durante 4 semanas em 102 pacientes com histórico de rinite alérgica perene. A esses pacientes foram entregues cartões diários para que registrassem os sintomas 2 vezes ao dia durante o período do tratamento. O diagnóstico de rinite alérgica perene desses indivíduos foi feito através do “prick test”. Por fim, foi concluído que a adição do montelucaste no tratamento com corticosteroide tópico nasal, não demonstra melhora maior do que a adição do placebo na rinite alérgica perene

Paul H. Ratner, MD* et al compararam em seu estudo o uso de proprionato de fluticasona com o uso de montelucaste em 705 pacientes maiores de 15 anos durante 15 dias. O diagnóstico de rinite alérgica desses pacientes foi feito através da história clínica, e o “prick test” positivo. Foram excluídos do estudo pacientes com grandes obstruções nasais, histórico de operação de desvio de septo ou significativa doença respiratória. Dessa maneira, concluiu-se que a fluticasona foi consistentemente superior ao montelucaste.

No trabalho feito por Bruce G. Martin, MD et al foi novamente comparado o uso de proprionato de fluticasona com o montelucaste no tratamento da rinite alérgica sazonal. A análise foi feita com um total de 736 pessoas maiores de 15 anos. Seu diagnóstico também foi feito com base na história clínica e no “prick test”. Concluiu-se nesse estudo que comparado ao montelucaste, a fluticasona ofereceu significativamente grade melhora nos sintomas da rinite alérgica sazonal.

A comparação feita no estudo de Sushma Bhattachan et al foi entre o furoato de mometasona e o montelucaste num período de 1 mês abordando 126 pacientes entre 16 e 52 anos. O marco de alergia utilizado foi de “Total serum IgE measuring

>/= 100 IU/ml “. Foram excluídos do estudo mulheres grávidas e pacientes menores que 15 anos. E por fim, foi concluído que ambos, montelucaste e mometasona são eficazes no tratamento da rinite alérgica.

As características desses artigos estão descritas na tabela 1

Tabela 1 – Características dos artigos

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Comparação	Tamanho da amostra	Faixa etária analisada	Tempo	Sintomas Avaliados	Conclusão
Hui Chen, MD, PhD;	2019	China	Ensaio Clínico Randomizado Aberto	budesonida 256µg + montelukast 10 mg ou apenas budesonida 256µg	N=46	18 a 60 anos	2 semanas	Sintomas nasais e coceira ocular	O tratamento de curta duração com montelukaste e budesonida intranasal combinados produz melhores efeitos que a budesonida apenas.
A. Dalgic	2016	Turquia	Ensaio clínico randomizado prospectivo	Montelukaste de Sódio 10 mg e furoato de mometasona 200µg/ ou apenas Montelukaste ou apenas Mometasona	N=30	18 a 65 anos	4 Semanas	Função olfatória, hiposmia	O furoato de Mometasona é mais eficaz que o motelukaste no que se refere à função olfatória.
Hui Chen, MD	2018	China	Ensaio clínico randomizado aberto	Budesonida 256 µg, Montelukaste 10mg ou Budesonida 128 µg + Montelukaste	N = 100	18 a 60 anos	14 dias	Sintomas Nasais e coceira ocular	A combinação de meia dose de Budesonida com montelukaste pode ter um melhor perfil de eficácia que a monoterapia com budesonida ou montelukaste sozinhos.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Comparação	Tamanho da amostra	Faixa etária analisada	Tempo	Sintomas Avaliados	Conclusão
B-S GOH	2014	Malasia	Ensaio clínico placebo controlado duplo-cego prospectivo	Tabletes de montelucaste e Spray nasal de proprionato de fluticasona OU Proprionato de Fluticasona + placebo	N=128	13 a 51 anos	8 semanas	Sintomas nasais, sintomas oculares, febre, problemas emocionais	A combinação de tabletes de montelucaste e proprionato de fluticasona em spray nasal melhoraram os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes.
Rania Esteitie, MD;	2010	E.U.A.	Ensaio clínico placebo controlado duplo-cego randomizado	Proprionato de fluticasona 200 µg diário + motelucaste ou placebo	N=102	18 a 55 anos	4 semanas	Sintomas nasais, espirros e qualidade de vida	A adição do montelucaste ao tratamento com corticosteroide intranasal da Rinite alérgica perene não é mais eficaz do que o placebo.
Paul H. Ratner, MD	2003	E.U.A.	Ensaio clínico duplo cego randomizado duplo placebo multicentrico	Propionato de fluticasona intranasal 200 µg ou montelucaste 10 mg,	N=705	≥15 anos	15 dias	Sintomas nasais: congestão, coceira, rinorreia e espirros	O proprionato de fluticasona aquoso nasal 200 µg uma vez ao dia, provou-se mais eficaz que o montelucaste oral 10mg uma vez ao dia
Bruce G. Martin, MD	2006	E.U.A.	Ensaio clínico duplo-cego, duplo-placebo randomizado multicentrico	Spray nasal aquoso de propionato de fluticasona, 200µg ou montelucaste 10mg	N=736	≥15 anos	2 Semanas	Sintomas nasais: congestão, coceira, rinorreia e espirros	Comparado ao montelucaste, o proprionato de fluticasona promoveu significativa melhora nos sintomas diurnos e noturnos da Rinite alérgica sazonal.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Comparação	Tamanho da amostra	Faixa etária analisada	Tempo	Sintomas Avaliados	Conclusão
Sushma Bhattachan	2020	Nepal	Ensaio clínico transversal randomizado prospectivo	Spray de Furoato de mometasona intranasal ou Montelukaste oral	N=126	16 a 52 anos	1 mês	Sintomas nasais: congestão, coceira, rinorreia e espirros	Ambos, o furoato de mometasona spray intranasal como o montelukaste foram efetivos no tratamento de pacientes com rinite alérgica. O furoato de mometasona é mais eficaz no controle dos sintomas nasais em pacientes com rinite alérgica quando comparado ao montelukaste.

6-Discussão

O presente estudo encontrou resultados variados em relação às comparações entre os corticosteroides tópicos e o montelucaste. Foi observado uma prevalência de melhora dos sintomas com o uso de Furoato de mometasona sozinho e o proprionato de fluticasona sozinho. Em relação à budesonida, apesar de funcionar muito bem sozinha, o principal achado foi que sua associação ao montelucaste melhora os sintomas da rinite alérgica.

Hui Chen *et al* aparece nessa revisão sistemática com dois artigos nos quais compara os efeitos da budesonida com o montelucaste. No estudo de 2018, é relatado que com o uso apenas de budesonida há melhora nos sintomas de espirros, bloqueio nasal e coceira nasal, porém não mostra significativa melhora em relação ao montelucaste nos sintomas de rinorreia e coceira ocular. Já a terapia combinada, demonstrou maior eficácia na melhora dos sintomas, com exceção da obstrução nasal.

O artigo de 2018 também traz que nenhum paciente apresentou efeitos colaterais no período estudado.

Os estudos de A. Dalgic *et al* e Sushma Bhattachan *et al* abordam a comparação do montelucaste com o Furoato de mometasona. Levando em consideração que apesar de o primeiro ter levado em conta a função olfatória dos seus pacientes e o segundo considerado os sintomas nasais da rinite alérgica, temos resultados semelhantes. O furoato de mometasona se mostrou mais eficaz em tratar tanto a função olfatória quanto os sintomas da rinite alérgica

Os 4 estudos restantes abordaram comparações do montelucaste com o proprionato de fluticasona. O estudo de 2006 de Bruce G. Martin *et al* conclui que apesar de o montelucaste ter sido capaz de demonstrar eficácia na melhora dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica sazonal, a fluticasona ainda é mais efetiva no respectivo tratamento. A mesma conclusão foi feita pelo estudo de Paul H. Ratner *et al*, com destaque para a melhora dos sintomas como congestão nasal diurna e após acordar.

Já o trabalho de B-S GOH *et al* apoia o uso combinado do proprionato de fluticasona com o montelucaste, mostrando significativo controle dos sintomas e melhora na qualidade de vida na terapia combinada em comparação à fluticasona+placebo.

O IV consenso brasileiro de sobre rinites traz que dentre os antagonistas de receptores de leucotrienos, apenas o montelucaste de sódio está presente no Brasil, e que apesar de se mostrar superior que o placebo no tratamento da rinite alérgica, assim como foi mostrado no estudo de B-S GOH *et al*, ele não é considerado uma droga de primeira escolha, sendo uma boa alternativa para os pacientes com rinite alérgica e asma concomitantemente.

A forma como é aplicada também apresenta relevância, segundo o consenso. Muitos estudos evidenciam que por volta de 50% das formulações administradas por *spray* nasal, depositam-se na parte anterior da cavidade nasal e que apenas 25% alcançam o meato nasal médio e o corneto médio. (4) Já o montelucaste de sódio que pode ser encontrado nas formas de comprimido revestido por película, comprimido mastigável ou grânulos orais, é mais aceito por crianças, sendo mais fácil seu uso. (29)

Devido a rinite alérgica estar frequentemente relacionada a asma (15% a 38%) é importante trazer neste estudo o *guideline* ARIA – Allergic Rhinitis and its impact in asthma. Este guia relata dentre outras coisas, a importância do tratamento da rinite alérgica (também quando associada ao asma) pois apesar de não estar relacionado com mortalidade, ela afeta diretamente a qualidade de vida, de sono e a disposição dos pacientes.

Comparado a outras medicações para o tratamento da rinite alérgica, como os anti-H1 e os anti-receptores de leucotrienos, os Corticosteroides nasais têm se mostrado mais efetivos. (4)

A Declaração de consenso internacional sobre alergia e rinologia: Rinite alérgica – 2023, teve como objetivo resumir e revisar criticamente as melhores evidências relacionadas à rinite alérgica. Nela é dito que os antagonistas de leucotrienos possuem benefício na melhora dos sintomas e da qualidade de vida comparado com o placebo, porém não é sugerido seu uso em monoterapia, porém pode ser considerado em pacientes com que possuem contraindicações para tratamentos alternativos.

Sobre a combinação de antagonistas de leucotrienos com corticosteroides intranasais, ele traz um grau de evidência B e diz que alguns estudos mostram melhora nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes, sendo recomendado seu uso para pacientes com rinite alérgica e asma concomitantemente.

Sobre o montelucaste em si, é mostrado que ele é aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA para o tratamento da rinite alérgica em pacientes adultos e crianças maiores que 2 anos de idade.

Ao se analisar os efeitos colaterais causados pelo montelucaste, temos que a FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos da América alerta a respeito de efeitos neuropsiquiátricos, incluindo ideação suicida na caixa do medicamento, sugerindo que ele fosse apenas indicado para pacientes que não foram tratados de forma eficaz, ou que possuam alergia às outras medicações.

Gioacchino Calapai *et al*, apresenta em estudo de 2014 que o montelucaste é uma droga segura, e que a incidência de efeitos adversos é similar a de placebos. É dito que numa enquete com 20.000 adultos e crianças, não foi relatado nenhum caso de suicídio e efeitos adversos relacionados ao suicídio foram raros. De forma interessante, Schumock *et al* mostrou que o uso de montelucaste e o suicídio podem estar, de fato, em direções opostas.

Calapai ainda traz alguns relatos de caso de desordens hepatobiliares e pancreáticas, desordens na pele e tecido subcutâneo e hematúria sendo associadas ao uso do montelucaste e melhora após sua retirada. Sendo que esta hematúria foi associada a uma resposta imune inesperada que teve como gatilho o uso do montelucaste.

7-Conclusão

O presente estudo conclui que o uso do montelucaste apresenta maior eficácia quando associado a corticosteroides tópicos. A monoterapia do montelucaste se mostrou mais eficaz que o placebo, porém não mais eficaz que os corticosteroides tópicos. Novos estudos ainda são necessários principalmente no que se refere a efeitos colaterais e segurança do medicamento.

8 - Referências

- 1-Nascimento Silva, M., Naspitz, C., & Solé, D. (2001). Evaluation of quality of life in children and teenagers with allergic rhinitis: adaptation and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). *Allergologia et immunopathologia*, 29(4), 111–118. [https://doi.org/10.1016/s0301-0546\(01\)79042-8](https://doi.org/10.1016/s0301-0546(01)79042-8)
- 2-Dziekanski, M., & Marcelino, T. F. (2017). Quality of Life in Pediatric Patients with Allergic Rhinitis treated at the Medical Clinic of Integrated Education - Unisul. *International archives of otorhinolaryngology*, 21(4), 371–376. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599095>
- 3-Camelo-Nunes, I. C., & Solé, D. (2010). Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 36(1), 124–133. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000100017>
- 4- Eulalia Sakano *et al* .IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, Volume 84, Issue 1, 2018,ISSN 1808-8694, <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.006>.
- 5- Solé D. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): what have we learned?. *J Bras Pneumol*. 2005;31(2):93-95
- 6 - Bousquet, J., Anto, J. M., Bachert, C., Baiardini, I., Bosnic-Anticevich, S., Walter Canonica, G., Melén, E., Palomares, O., Scadding, G. K., Togias, A., & Toppila-Salmi, S. (2020). Allergic rhinitis. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
- 7 - Wise, S. K., Lin, S. Y., Toskala, E., Orlandi, R. R., Akdis, C. A., Alt, J. A., Azar, A., Baroody, F. M., Bachert, C., Canonica, G. W., Chacko, T., Cingi, C., Ciprandi, G., Corey, J., Cox, L. S., Creticos, P. S., Custovic, A., Damask, C., DeConde, A., DelGaudio, J. M., ... Zacharek, M. (2018). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International forum of allergy & rhinology*, 8(2), 108–352. <https://doi.org/10.1002/alr.22073>
- 8- Grainger, J., & Drake-Lee, A. (2006). Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 31(5), 360–367. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01276.x>
- 9- Krishnamoorthy, M., Mohd Noor, N., Mat Lazim, N., & Abdullah, B. (2020). Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*, 80(17), 1831–1851. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01406-9>
- 10- Nayak, A., & Langdon, R. B. (2007). Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*, 67(6), 887–901. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767060-0000511>- Wellington G Borges – Leukotrienes
- 11 – ROSA, Bruno Lima da. Uso de Aines associados à antileucotrienos em pacientes asmáticos: seus riscos e alternativas. 2016. 24 f. Trabalho de Conclusão de Curso

(Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

12 – Calapai, G., Casciaro, M., Miroddi, M., Calapai, F., Navarra, M., & Gangemi, S. (2014). Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology*, 94(1-2), 60–70. <https://doi.org/10.1159/000366164>

13 – Ribeiro, J. D., Toro, A. A., & Baracat, E. C. (2006). Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Jornal de pediatria*, 82(5 Suppl), S213–S221. <https://doi.org/10.2223/JPED.1553>

14 – Ibiapina, C. da C., Sarinho, E. S. C., Camargos, P. A. M., Andrade, C. R. de ., & Cruz Filho, Á. A. S. da .. (2008). Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, 34(4), 230–240. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000400008>

15 - Dalgic A, Dinc ME, Ulusoy S, Dizdar D, Is A, Topak M. Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Sep;134(4):213-216. doi: 10.1016/j.anorl.2016.05.012. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28109729.

16- Zou YX, Zhang J, Ma C, Li J, Zai J, Guo YS. Clinical efficacy of montelukast sodium in treating infantile wheezing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(6):775-80. PMID: 24706299.

17 - Kim HT, Song YK, Lee SD, Park Y, Kim CK. Relative bioavailability of two 5-mg montelukast sodium chewable tablets: a single dose, randomized, open-label, 2-period crossover comparison in healthy korean adult male volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2012 Mar;62(3):123-7. doi: 10.1055/s-0031-1298004. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22407900.

18- Zaid AN, Abualhasan MN, Watson DG, Mousa A, Ghazal N, Bustami R. Investigation of the bioequivalence of montelukast chewable tablets after a single oral administration using a validated LC-MS/MS method. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Sep 23;9:5315-21. doi: 10.2147/DDDT.S87938. PMID: 26451086; PMCID: PMC4590312.

19 - Chen, H., Zhang, L., Lou, H., Wang, Y., Cao, F., & Wang, C. (2021). A Randomized Trial of Comparing a Combination of Montelukast and Budesonide With Budesonide in Allergic Rhinitis. *The Laryngoscope*, 131(4), E1054–E1061. <https://doi.org/10.1002/lary.28433>

20- Dalgic, A., Dinc, M. E., Ulusoy, S., Dizdar, D., Is, A., & Topak, M. (2017). Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 134(4), 213–216. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.05.012>

21- Chen, H., Lou, H., Wang, Y., Cao, F., Zhang, L., & Wang, C. (2018). Comparison of the efficacy and mechanisms of intranasal budesonide, montelukast, and their combination in treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *International forum of allergy & rhinology*, 8(11), 1242–1252. <https://doi.org/10.1002/alr.22197>

- 22- Goh, B. S., Ismail, M. I., & Husain, S. (2014). Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of laryngology and otology*, *128*(3), 242–248. <https://doi.org/10.1017/S002221511400036X>
- 23- Esteitie, R., deTineo, M., Naclerio, R. M., & Baroody, F. M. (2010). Effect of the addition of montelukast to fluticasone propionate for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *105*(2), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.05.017>
- 24- Ratner, P. H., Howland, W. C., 3rd, Arastu, R., Philpot, E. E., Klein, K. C., Baidoo, C. A., Faris, M. A., & Rickard, K. A. (2003). Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *90*(5), 536–542. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61847-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61847-9)
- 25- Martin, B. G., Andrews, C. P., van Bavel, J. H., Hampel, F. C., Klein, K. C., Prillaman, B. A. Faris, M. A., & Philpot, E. E. (2006). Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *96*(6), 851–857. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61349-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61349-X)
- 26- Bhattachan, S., Neupane, Y., Pradhan, B., & Thapa, N. (2020). Comparison of Outcomes Between Mometasone Furoate Intranasal Spray and Oral Montelukast in Patients with Allergic Rhinitis. *Journal of Nepal Health Research Council*, *18*(2), 268–270. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v18i2.2509>
- 27- Wermuth, H. R., Badri, T., & Takov, V. (2023). Montelukast. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 28- Schumock, G. T., Stayner, L. T., Valuck, R. J., Joo, M. J., Gibbons, R. D., & Lee, T. A. (2012). Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *130*(2), 368–375. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.035>

