



Eficácia do montelucaste na prevenção da urticária e angioedema desencadeados pelo ácido acetil-salicílico em pacientes a ele intolerantes

Efficacy of montelukast in the prevention of acetylsalicylic acid induced urticaria and angioedema in intolerant patients

Adriana A. Antunes¹, Carla R.C. Souza¹, Gustavo F. Wandalsen², Charles K. Naspitz³, Dirceu Solé³

Resumo

Objetivo: determinar a eficácia do Montelucaste (MK) na inibição das reações cutâneas induzidas pelo ácido acetil-salicílico (AAS) em pacientes a ele intolerantes.

Método: participaram do estudo crianças e adolescentes, maiores de seis anos, com histórico de reação prévia ao AAS comprovada por teste de provocação oral (TPO). Foram excluídos pacientes em uso crônico de antihistamínicos e os com relato prévio de anafilaxia ou de reação grave. Todos foram submetidos a novo TPO com AAS 24 horas após introdução de MK (TPO-MK). Os TPO foram realizados em ambiente hospitalar, de forma simples cega e controlados com placebo. Os TPO-MK foram realizados em dois dias consecutivos: no primeiro dia receberam placebo e a primeira dose de MK (5 ou 10mg) e no segundo dia AAS (100, 250 e 500mg a cada duas horas) e a segunda dose de MK. Os dados obtidos no TPO-MK foram comparados aos do TPO anterior (TPO-B).

Resultados: Inibição total de reações adversas foi observado em 2/8 (25%) casos. Em comparação com os TPO-B, os pacientes submetidos aos TPO-MK tiveram duração das reações cutâneas significativamente menor (mediana: 2,5 vs 1,75 horas; $p=0,04$), retardo de início (mediana: 1,85 vs 3,25 horas; $p=0,03$) e desencadeamento com dose maior de AAS (mediana: 100 vs 350mg; $p=0,04$). Houve, também, menor necessidade de administração de medicação para controle das reações.

Conclusões: apesar de minorar as reações adversas em pacientes com urticária/angioedema induzidos por AAS, o uso de MK inibiu completamente tais reações apenas em parcela deles. Os resultados sugerem que os leucotrienos cisteínicos, apesar de desempenharem importante papel, não são os únicos mediadores envolvidos nas reações cutâneas ao AAS.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(5):255-258 montelucaste, ácido acetil-salicílico, urticária, angioedema, teste de provocação

Abstract

Objective: to determine the efficacy of Montelukast (MK) in preventing cutaneous adverse reactions (urticaria and/or angioedema) to acetylsalicylic acid (AAS) in AAS-intolerant patients.

Methods: eight children and adolescents, older than six years, with previous history of adverse reactions to AAS, confirmed by oral provocation test (OPT) were selected to the study. Patients in chronic use of antihistamines and those with previous history of anaphylaxis or severe reactions were excluded. All patients underwent OPT with AAS 24 hours after treatment with MK (OPT-MK). OPTs were performed in the hospital area in a single blind placebo-controlled way, in two consecutive days. They received placebo and MK (5 or 10mg) in the first day and AAS (100, 250 and 500mg each two hours) and MK in the second day. Data from the OPT-MK was compared with the previous challenge.

Results: total prevention of adverse reactions was found in 2/8 (25%) patients. Treatment with MK significantly reduced the duration of the reactions (median: 2.5 vs 1.75 hours; $p=0.04$) and delayed their beginning (median: 1.85 vs 3.25 hours; $p=0.03$). The provocative dose of AAS was also significantly higher (median: 100 vs 350mg; $p=0.04$) after treatment with MK, as well as the need of rescue medication.

Conclusion: treatment with MK reduced cutaneous adverse reactions to AAS in intolerant patients, but totally prevention was observed in only part of them. Our results indicate that despite of being important mediators, cysteinyl leukotriens are not the only mediators enrolled in the cutaneous reactions to AAS.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(5): 255-258 montelukast, aspirin, urticaria, angioedema, provocation test

1. Especializandas em Alergologia e Imunologia Clínica;
2. Mestre em Medicina;
3. Professor Titular

Instituição ao qual o trabalho está vinculado: Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM)

Artigo submetido em 02.08.2005, aceito em 15.10.2005.

Introdução

O ácido acetil-salicílico (AAS) é droga conhecida há cerca de um século. Tem sido amplamente utilizado por suas ações antipiréticas, analgésicas, antiinflamatórias e anti-trombóticas¹. É considerado o primeiro antiinflamatório não-hormonal (AINH) de uso clínico e bloqueia a síntese de prostaglandinas pela inibição da ciclooxigenase (COX)¹.

Reações adversas ao AAS são relativamente comuns, destacando-se as manifestações gastrointestinais. Reações anafilatóides secundárias ao seu uso ocorrem em pequena parcela dos usuários, sendo frequente as manifestações cutâneas de urticária e angioedema².

Até o momento, o mecanismo mais aceito na patogênese dessas reações é o do "desvio" do metabolismo do ácido araquidônico, secundário à inibição da COX-1, com aumento da produção de leucotrienos cisteínicos (LTC)³. Esses mediadores lipídicos possuem reconhecida ação pró-inflamatória, sendo capazes de contrair a musculatura lisa bronquial, aumentar a permeabilidade vascular e recrutar células inflamatórias⁴. Já foi demonstrada, também, a ação local dos LTC na pele com indução de vasodilatação e edema, assim como o influxo de neutrófilos⁵. Atualmente, são disponíveis antagonistas seletivos dos receptores dos LTC, empregados no tratamento da asma e da rinite alérgica, sendo o Montelucaste (MK) o único liberado para uso em crianças a partir dos seis meses de vida.

Não há exame laboratorial capaz de identificar pacientes susceptíveis ao AAS e os testes de provocação permanecem como única forma confiável de confirmação diagnóstica e de se avaliar a eficácia de medidas preventivas⁶.

Este estudo teve por objetivo avaliar se a administração de MK é capaz de inibir total ou parcialmente as reações cutâneas induzidas pelo AAS em crianças e adolescentes a ele intolerantes.

Pacientes e métodos

Foram convidadas a participar do estudo todas as crianças e adolescentes matriculadas no Ambulatório de Alergia da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), maiores de seis anos, que apresentassem histórico de reação cutânea (urticária e/ou angioedema) prévia induzida pelo AAS, comprovada por teste de provocação oral (TPO) há no máximo seis meses.

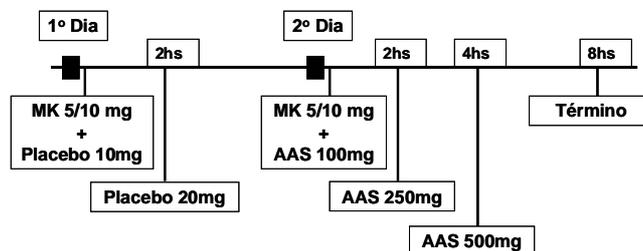
Foram excluídos aqueles em uso contínuo de antihistamínico, os com urticária crônica, os incapazes de realizar espirometria, os com valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) abaixo de 70% do previsto e os com relato de reação grave ao AAS, definida pela história de anafilaxia ou hospitalização.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e foi obtido consentimento pós-informado assinado de todos os participantes e de seus responsáveis.

Os TPO com AAS e MK (TPO-MK) foram realizados segundo padronização prévia de forma idêntica aos efetuados para o diagnóstico da intolerância ao AAS (TPO-B)⁷. Não foi permitido o uso de antihistamínicos e de corticosteróide sistêmico nos quinze dias que antecederam os TPOs. Os TPOs foram realizados em ambiente hospitalar, por equipe treinada, de forma simples-cega, controlados com placebo, em dois dias consecutivos. No primeiro dia os pacientes receberam MK (5 ou 10mg) ao início do teste e duas doses de placebo (10 e 20mg) com intervalo de duas horas. No segundo dia receberam outra dose de MK, ao início do teste, e doses crescentes de AAS (100, 250 e 500mg) em intervalos de duas horas. O esquema do protocolo é mostrado na figura 1. Exame físico, avaliação de pressão arterial e espirometria foram realizados a cada 30 minutos, sendo o teste considerado positivo quando do aparecimento inequívoco de placas urticariformes e/ou angioedema e/ou

sintomas respiratórios (tosse, sibilos ou dispnéia) e/ou queda igual ou superior a 20% do VEF₁. Testes negativos foram monitorados por quatro horas após a última administração de AAS, totalizando oito horas de exame.

Figura 1 - Esquema do teste de provocação oral com AAS e Montelucaste (MK).



Todos os pacientes que apresentaram teste positivo receberam antihistamínico por via oral (hidroxizina, 0,5mg/kg) e, na dependência da intensidade dos sintomas, corticosteróide sistêmico (prednisona, 1mg/kg) e adrenalina subcutânea (0,01 ml/kg até 0,3ml).

Os seguintes parâmetros do TPO-MK foram registrados e comparados com os obtidos no TPO-B: positividade do teste; tempo para início das manifestações clínicas; duração dessas manifestações; dose provocativa de AAS; variação do VEF₁ (valor final - inicial); necessidade de administração de corticosteróide sistêmico e de adrenalina. Segundo a natureza e distribuição das variáveis foram empregados testes estatísticos não paramétricos e fixou-se em 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

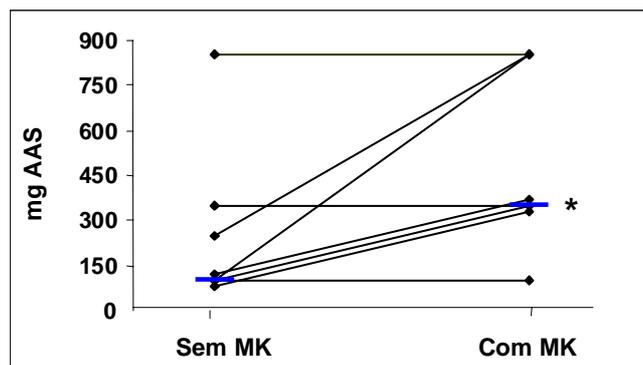
Resultados

Oito pacientes com história e TPO positivo ao AAS, quatro de cada gênero, foram incluídos no estudo. A idade deles variou de 11 a 15 anos com mediana de 13 anos. Todos os pacientes eram atópicos, sendo que sete tinham diagnóstico de rinite alérgica, e sete de asma. Sete pacientes referiam história de urticária e/ou angioedema após ingestão de outros AINH. A tabela 1 mostra algumas características do grupo estudado.

Nenhum paciente submetido ao TPO-MK apresentou reação grave ou manifestações respiratórias, assim como queda igual ou superior a 20% do VEF₁.

Inibição total de reações cutâneas com o uso do MK, com TPO negativo, foi observada em dois casos. Dos seis pacientes restantes, que permaneceram com TPO positivo, três apresentaram reações cutâneas com doses maiores de AAS (figura 2), cinco tiveram redução na duração das reações (figura 3) e quatro apresentaram reações mais tardias (figura 4).

Figura 2 - Dose provocativa de AAS nos testes de provocação com e sem administração de Montelucaste (MK).



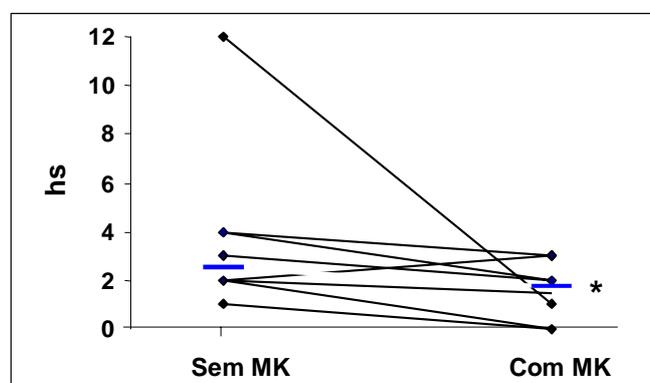
—: Mediana *; p=0,04; Wilcoxon

Tabela 1 - Algumas características do grupo avaliado.

Paciente (número)	Sexo	Idade (anos)	Doenças alérgicas	Intolerância a outros AINH
1	F	14	R + A	Diclofenaco
2	M	13	R	Dipirona
3	M	11	R + A	Dipirona
4	F	13	R + A	--
5	M	13	R + A	Dipirona e Paracetamol
6	F	11	A	Diclofenaco
7	F	15	R + A	Paracetamol
8	M	14	R + A	Dipirona

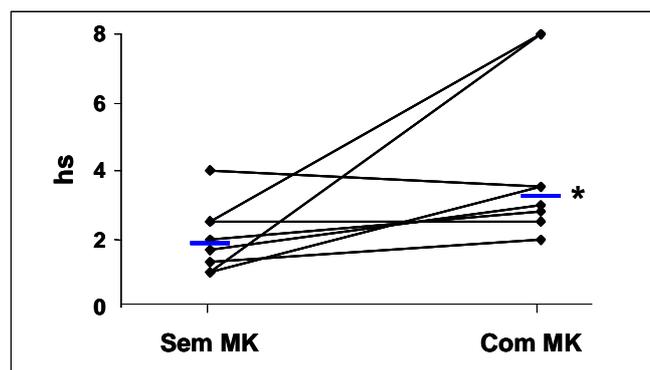
R: rinite alérgica; A: asma; M: masculino; F: feminino

Figura 3 - Duração das reações de urticária e/ou angioedema nos testes de provocação com AAS, com e sem administração de Montelucaste (MK).



—: Mediana * : p=0,04; Wilcoxon

Figura 4 - Início das reações de urticária e/ou angioedema nos testes de provocação com AAS, com e sem administração de Montelucaste (MK).



—: Mediana * : p=0,03; Wilcoxon

Na análise conjunta dos dados houve, com uso de MK, aumento significativo na dose necessária de AAS para provocação de manifestações cutâneas (mediana: 100 vs 350mg). A administração de MK também reduziu significativamente a duração das reações (mediana: 2,5 vs 1,75 hora) e postergou seu aparecimento (mediana: 1,85 vs 3,25 horas).

Em relação à medicação necessária para o controle das manifestações clínicas houve diminuição das doses aplicadas de adrenalina de quatorze nos TPO-B para oito nos

TPO-MK. O uso de corticosteroide oral foi necessário em sete pacientes, nos TPO-B, e em cinco nos TPO-MK.

Discussão

Neste estudo avaliamos a ação do MK na prevenção e inibição de urticária e angioedema desencadeadas pelo AAS. As reações cutâneas são, junto com as respiratórias, as principais manifestações anafilatóides ao AAS, com prevalência estimada entre 0,3% e 0,5% da população geral². Há relatos de tais reações desde 1902, logo após a introdução do AAS na prática médica³. De modo geral o AAS pode induzir ou causar urticária e angioedema, agravar as manifestações em pacientes com urticária crônica ou atuar como co-fator em reações desencadeadas por alimentos ou exercícios⁹.

Tais reações são denominadas anafilatóides por mimetizarem reações alérgicas ou anafiláticas sendo muito rara a demonstração de mecanismo mediado por IgE⁹. A inibição da COX-1 com desvio do metabolismo do ácido araquidônico e superprodução de metabólitos da lipoxigenase, principalmente os LTC, ainda é a teoria mais aceita³. Tal teoria é sustentada por várias evidências indiretas. Em primeiro lugar, já foi demonstrado em pacientes com urticária crônica, aumento da excreção urinária de LTE₄ após TPO com AAS em pacientes intolerantes, mas não nos tolerantes¹⁰. Em segundo lugar, vários autores já demonstraram que pacientes intolerantes ao AAS muitas vezes não desencadeiam urticária e/ou angioedema após uso de AINH seletivos para COX-2^{2,11}. Em terceiro lugar, há alguns relatos que a administração de antagonistas de receptores dos LTC pode bloquear ou amenizar o broncoespasmo induzido pelo AAS em pacientes com asma induzida por essa droga¹²⁻¹⁴.

Dessa forma, é natural o interesse na avaliação dos antagonistas dos LTC nesses pacientes. Poucos estudos, entretanto, já estudaram a ação dessas drogas na prevenção da urticária e angioedema induzidos pelo AAS. Dois estudos avaliaram a ação dos antagonistas dos LTC em pacientes adultos com urticária crônica e observaram bons resultados^{15,16}. Asero descreveu o caso de uma paciente de 59 anos com intolerância a múltiplos AINH e que apresentou boa tolerância ao piroxicam após uso de Zafirlucaste¹⁷. Pérez et al realizaram um estudo semelhante ao nosso, com TPO com Ibuprofeno após quatro horas da administração de MK (20mg) em dez pacientes susceptíveis, comprovados por TPO prévio, encontrando inibição total das reações em três casos, parcial em seis e ausência de resposta em um¹⁸.

Todos os pacientes avaliados no nosso estudo eram atópicos e a maioria deles tinha asma e rinite alérgica. Atopia é, de fato, um reconhecido fator de risco para a presença de intolerância ao AAS¹⁹. A presença de intolerância a ou-

tros AINH também é comum e foi relatada pela maioria dos pacientes avaliados (7/8).

Estudos em crianças e adolescentes com hipersensibilidade ao AAS ou à AINH são escassos e mais raros ainda são os que empregam TPO³. Segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a relatar a ação de um antagonista de LTC em crianças e adolescentes brasileiros intolerantes ao AAS.

Nesse estudo optamos por iniciar a administração de MK 24 horas antes da introdução de AAS. Essa escolha foi norteada pela farmacocinética da droga, que devido à sua grande biodisponibilidade, rapidamente atinge concentrações plasmáticas terapêuticas e as mantém por mais de 24 horas²⁰. Estudos clínicos já demonstraram que não é necessário tratamento prolongado com MK para se prevenir ou atenuar sintomas de asma e rinite desencadeados por testes de provocação. Bisgaard e Nielsen observaram redução do broncoespasmo induzido por ar frio em pré-escolares após dois dias de uso de MK²¹. Mastalerz et al encontraram resultados semelhantes estudando broncoespasmo induzido por exercício em 40 asmáticos, após uma hora da administração de MK²². Lee et al demonstraram que uma dose única de MK, administrada doze horas antes do teste de provocação nasal com AAS, protegeu de forma parcial o desencadeamento de sintomas de rinite em pacientes intolerantes ao AAS¹⁴.

O desencadeamento, ainda que parcial, de sintomas na maioria dos pacientes avaliados sugere que ou há outros mediadores envolvidos nesse processo ou que o MK, nas doses empregadas, não bloqueia completamente os receptores cisteínicos. A histamina é considerada um dos principais mediadores envolvidos na patogênese da urticária e, níveis elevados deste mediador, assim como de triptase já foram encontrados após provocação oral com AAS em pacientes intolerantes⁹. Em relação às doses empregadas de MK, optamos nesse estudo, por administrar as preconizadas para o tratamento de asma e rinite alérgica, de 5mg ou 10mg de acordo com a faixa etária correspondente. Apesar dessas doses terem sido determinadas pela eficácia no controle dos sintomas de asma e rinite, não há evidências que doses mais elevadas possam resultar em melhores resultados^{14,20}.

Em conclusão, apesar de minorar as reações adversas cutâneas induzidas pelo AAS, em pacientes intolerantes, o pré-tratamento com MK inibiu completamente tais reações apenas em parcela desses pacientes. Os resultados sugerem que os leucotrienos cisteínicos, apesar de desempenharem importante papel, não são os únicos mediadores envolvidos nas reações cutâneas ao AAS.

Referências

1. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W. Allergy: principles and practice. 5th ed. USA: Mosby;1998.p.1225-34.
2. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID hypersensitivity in the COX-2 inhibitor era. ACI International 2001;13: 211-18.
3. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. Pediatric Allergy Immunol 2004;15:376-80.
4. Busse W, Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy. Chest 2005; 127: 1312-26.
5. Soter NA, Lewis RA, Corey EJ, Austen KF. Local effects of synthetic leukotrienes in human skin. J Investig Dermatol 1983; 80:115-19.
6. Namazy JA, Simon RA. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 542-50.
7. Guedes MS. Estudo das reações adversas ao ácido acetilsalicílico e à tartarina em crianças com asma brônquica [Tese de mestrado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 1992.
8. Settipanne GA. Landmark commentary: history of aspirin intolerance. Allergy Proc 1990; 11: 251-53.
9. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. Clin Exp Dermatol 2003; 28: 123-27.
10. Mastalerz L, Setkovic M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 133: 771-75.
11. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1401-07.
12. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 477-82.
13. Yoshida S, Sakamoto H, Ishizaki Y, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, et al. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in bronchial hyperresponsiveness and hypersensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. Clin Exp Allergy 2000; 30: 64-70.
14. Lee DK, Haggart K, Robb FM, Lipworth BJ. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. Eur Resp J 2004; 24: 226-30.
15. Ellis MH. Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 876-77.
16. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. Clin Exp Allergy 2001; 31: 1607-14.
17. Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 156-57.
18. Pérez C, Sanchez-Borges M, Capriles E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 1060-61.
19. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 101-6.
20. Knorr B, Holland S, Rogers D, Nguyen HH, Reiss T. Montelukast adult and pediatric dose selections. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: S171-78.
21. Bisgaard H, Nielsen K. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 187-90.
22. Mastalerz L, Gawlewicz-Mroccka A, Nizankowska E, Cmiel A, Szczeklik A. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. Clin Exp Allergy 2002; 32: 1360-65.

Correspondência

Gustavo F. Wandalsen
Rua dos Otonis, 725
04025-002 - São Paulo - SP
Fone/fax: 0XX-5054.0592 e 5579.1590
e-mail: gfwandalsen@uol.com.br