



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileukotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinonasal diseases[☆]



Olavo de Godoy Mion^{a,*}, João Ferreira de Mello Jr.^b, Daniel Lorena Dutra^c,
Nilvano Alves de Andrade^c, Washington Luiz de Cerqueira Almeida^c,
Wilma Teresinha Anselmo-Lima^d, Leonardo Lopes Balsalobre Filho^e,
Jair de Carvalho e Castro^f, Roberto Eustáquio dos Santos Guimarães^{g,h},
Marcus Miranda Lessaⁱ, Sérgio Fabrício Maniglia^j, Roberto Campos Meireles^k,
Márcio Nakanishi^{a,l}, Shirley Shizue Nagata Pignatari^m, Renato Roithmann^{n,o},
Fabrizio Ricci Romano^p, Rodrigo de Paula Santos^f, Marco César Jorge dos Santos^c
e Edwin Tamashiro^q

^a Universidade de São Paulo (USP), Disciplina de Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Otorrinolaringologia, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^e Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Ciências da Saúde, São Paulo, SP, Brasil

^f Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil

^g Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil

^h Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

ⁱ Universidade Federal da Bahia (UFBA), Faculdade de Medicina, Disciplina de Otorrinolaringologia, Salvador, BA, Brasil

^j Hospital Instituto Paranaense de Otorrinolaringologia, Centro de Rinite e Alergia, Curitiba, PR, Brasil

^k Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^l Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Brasília, DF, Brasil

^m Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Departamento de Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço, São Paulo, SP, Brasil

ⁿ Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Faculdade de Medicina, Otorrinolaringologia, Canoas, RS, Brasil

^o Mount Sinai Hospital, Department of Otolaryngology, Toronto, Canadá

^p Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Ciências, São Paulo, SP, Brasil

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.01.002>

[☆] Como citar este artigo: Mion OG, Mello JF, Dutra DL, Andrade NA, Almeida WL, Anselmo-Lima WT, et al. Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileukotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinonasal diseases. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:215–27.

* Autor para correspondência.

E-mail: ominon@uol.com.br (O.G. Mion).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

^q Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 16 de dezembro de 2016; aceito em 21 de dezembro de 2016

Disponível na Internet em 16 de fevereiro de 2017

KEYWORDS

Rhinitis;
Rhinosinusitis;
Antihistamines;
Glucocorticoids;
Leukotriene
antagonists

Abstract:

Introduction: Inflammatory conditions of the nose and paranasal sinuses are very prevalent in the general population, resulting in marked loss of quality of life in affected patients, as well as significant work, leisure, and social activity losses. These patients require specific and specialized treatment. A wide range of oral medications are available.

Objective: The present document is aimed to clarify, for professionals treating patients with inflammatory sinonasal diseases, both specialists and general practitioners, specific oral therapies in noninfectious nasal inflammatory conditions.

Methods: The methodology used to create this article included the search for the key words: oral corticosteroids, antihistamines, antileukotrienes, rhinitis, rhinosinusitis in the MEDLINE and EMBASE databases in the last 5 years. Since no relevant article was found for the text on the subject of interest in the last 5 years, the search was extended for another 5 years, and so on, according to the authors' needs.

Results: Relevant literature was found regarding the use of antihistamines, antileukotrienes and oral corticosteroids in these conditions. The Brazilian Academy of Rhinology emphasizes, after extensive discussion by the collegiate, key points in the treatment with these drugs.

Conclusion: There is support in the literature for the use of these drugs; however, final considerations about the role of each of them have been made.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Rinites;
Rinossinusites;
Anti-histamínicos;
Glicocorticoides;
Antagonistas de
leucotrieno

Posicionamento da Academia Brasileira de Rinologia sobre o uso de anti-histamínicos, antileucotrienos e corticosteroides orais no tratamento de doenças inflamatórias nasossinusais

Resumo

Introdução: As afecções inflamatórias do nariz e dos seios paranasais são muito prevalentes na população geral, causam acentuada perda de qualidade de vida dos pacientes afetados, geram perdas significativas das atividades de trabalho, lazer e sociais. Esses pacientes necessitam de tratamento específico e especializado e uma ampla gama de medicações orais está disponível. **Objetivo:** O presente documento tem por objetivo esclarecer aqueles que tratam das doenças nasossinusais inflamatórias, tanto especialistas quanto generalistas, sobre as terapêuticas orais nas afecções inflamatórias nasais não infecciosas.

Método: A metodologia usada para elaboração deste artigo incluiu a busca das palavras chave: corticosteroides orais, anti-histamínicos, antileucotrienos, rinite, rinossinusite nos bancos de dados Medline e Embase nos últimos 5 anos. Como não foi achado artigo relevante para o texto sobre o assunto de interesse nos últimos 5 anos, a busca foi estendida por mais 5 anos, e assim por diante, de acordo com a necessidade dos autores.

Resultados: Literatura relevante foi encontrada com relação ao uso dos anti-histamínicos, antileucotrienos e corticosteroides orais nessas afecções. A Academia Brasileira de Rinologia ressalta, após amplo debate do colegiado, pontos-chave no tratamento com esses medicamentos.

Conclusão: Há respaldo na literatura para o uso desses medicamentos, entretanto considerações finais acerca do papel de cada deles foram feitas.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

As afecções inflamatórias do nariz e dos seios paranasais são o grupo de doenças mais prevalentes na população em geral. Essas doenças, como as rinites alérgicas e não alérgicas, as rinossinusites agudas e crônicas, com e sem polipose nasal, causam acentuada queda da qualidade de vida dos pacientes afetados, geram perdas significativas das atividades de trabalho, lazer e sociais em geral. Esses pacientes necessitam de tratamento específico e especializado.

As medicações orais são de extrema importância no tratamento das doenças inflamatórias do nariz e nos seios paranasais, assim como no tratamento das doenças infecciosas das vias aéreas superiores. Embora algumas classes de medicamentos sejam usadas há décadas, novas moléculas têm sido oferecidas.

Devido à prevalência dessas doenças, existe um gasto direto e indireto muito grande associado ao tratamento, principalmente nos de longa duração. O custo associado a eles não deve ser ignorado e o uso correto dessas drogas pode gerar gastos menores tanto para o paciente e sua família quanto para a saúde pública e a sociedade.

O presente documento tem por objetivo esclarecer àqueles que tratam das doenças nasossinusais inflamatórias, tanto especialistas quanto generalistas, sobre as terapêuticas orais nasais nessas doenças não infecciosas. Por meio de uma revisão das evidências científicas, a Academia Brasileira de Rinologia vem proporcionar sua visão prática e atualizada sobre as medicações orais nasais mais usadas, com exceção das medicações que tenham antibiômicrobianos na sua formulação.

A metodologia usada para elaboração deste artigo incluiu a busca das palavras-chave: corticosteroides orais, anti-histamínicos, antileucotrienos, rinite, rinossinusite nos bancos de dados Medline e Embase nos últimos 5 anos. Se não fosse achado artigo relevante para o texto sobre o assunto de interesse nos últimos 5 anos, a busca era estendida por mais 5 anos, e assim por diante, de acordo com a necessidade dos autores.

O papel da histamina e dos leucotrienos nas doenças inflamatórias nasais

Histamina

A histamina tem um importante papel fisiológico e pode se ligar a 4 receptores¹ (tabela 1). Através dessas ligações atua na imunorregulação e inflamação alérgica. Na rinite alérgica, a histamina liberada na mucosa nasal liga-se aos receptores H1 e desencadeia vasodilatação, aumento da

permeabilidade vascular, prurido, aumento da secreção glandular e estimulação de terminações nervosas.

Os receptores de histamina são classificados como receptores de proteína G e apresentam-se na forma ativa ou inativa. A histamina estabiliza sua estruturação ativa enquanto os anti-histamínicos, que atuam como agonistas inversos, estabilizam a conformação inativa.²

Leucotrienos

A evidência do papel dos leucotrienos na fisiopatologia da doença emerge de estudos das fases imediata e tardia em desencadeamentos com alérgenos. Isso não acontecia após o contato com a metacolina.^{3,4} Análise da secreção de pacientes com rinite persistente mostrava altos níveis de leucotrienos cisteínicos C4 e D4⁵ e o LTC4.⁶ Devido à intensa capacidade dos leucotrienos de causar inflamação, com potência milhares de vezes maior do que a da histamina, especulou-se que a obstrução e a congestão nasal estivessem diretamente ligados a essa classe de mediadores⁷ (fig. 1).

A polipose nasal é uma doença inflamatória crônica do trato respiratório superior que afeta 2 a 4% da população e 2/3 dos pacientes com asma sensível ao ácido acetil salicílico. A histologia dos pólipos é similar à da asma, com eosinófilos em abundância, mastócitos e altos níveis de cistênol leucotrienos pró-inflamatórios.⁸

Tem sido proposto que uma das causas potenciais da rinossinusite crônica com pólipos nasais sejam os defeitos na via dos eicosanóides, mais fortemente associada à intolerância ao ácido acetil salicílico.⁹ Especificamente, o aumento da síntese de leucotrienos pro-inflamatórios e a diminuição da síntese de prostaglandinas anti-inflamatórias têm sido o mecanismo aceito não somente para a rinossinusite crônica com pólipos nasais em pacientes sensíveis ao ácido acetil salicílico como para aqueles tolerantes a essa droga.¹⁰

Em relação aos leucotrienos e à rinossinusite crônica, existem muitos dados em relação à sua atuação na redução da inflamação, especialmente em relação ao eosinófilo e na via dos eicosanóides.¹¹ O montelucaste mostrou redução da inflamação eosinofílica, viabilidade e produção de citocinas em pólipos nasais.¹² Foi demonstrado que o influxo de cálcio (Ca²⁺) para o mastócito pela via da ativação da liberação dos canais de Ca²⁺ estimula a produção de leucotrienos C4, o que por sua vez ativa um maior influxo de Ca²⁺.¹³

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são considerados como uma medicação padrão-ouro no tratamento da rinite alérgica.²

Os anti-histamínicos diminuem a reação inflamatória alérgica através de sua ação nos receptores H1 e interferem na

Tabela 1 Os anti-histamínicos e receptores de histamina

Receptores	Proteína G	Atividade principal
H1	Gαq	Atopia – Reação Tipo I de Gell e Coombs
H2	Gαs	Trato digestivo
H3	Gαi	Sistema nervoso central
H4	Gαi	Quimiotaxia de eosinófilos e mastócitos

Adaptado de III Consenso sobre rinites.¹

Tabela 3 Farmacocinética e farmacodinâmica de alguns anti-histamínicos em adultos¹¹

	Geração	Tmax (h)	Meia vida (h)	Início de ação (h)	Duração de efeito (h)
clorfeniramina	1 ^a	2,8	27,9	3	24
difenidramina	1 ^a	1,7	9,2	2	12
hidroxizina	1 ^a	2,1	20,0	2	24
bilastina	2 ^a	1,2	14,5	2	24
cetirizina	2 ^a	1,0	6,5	0,7	≥ 24
desloratadina	2 ^a	1-3	27	2-2,6	≥ 24
fexofenadina	2 ^a	1-3	11	1-3	24
levocetirizina	2 ^a	0,8	7	0,7	> 24
loratadina	2 ^a	1,2	7,8	2	24
rupatadina	2 ^a	0,75	6	2	24

Adaptado de Simons et al.²**Tabela 4** Potenciais efeitos adversos dos anti-histamínicos de primeira geração²

Local de ação	Efeito
Receptor H1 no sistema nervoso central	Sedação e redução da atenção, cognição, aprendizagem, memória e desempenho psicomotor
Receptor muscarínico	Boca e olhos secos, retenção urinária, taquicardia sinusal, midríase e constipação
Receptor de serotonina	Aumento de apetite e ganho de peso
Receptor alfa-adrenérgico	Tontura e hipotensão postural
Canais iônicos cardíacos	Aumento do intervalo QT e arritmia ventricular

Adaptado de Simons et al.²**Tabela 5** Efeito dos medicamentos sobre os sintomas de rinite alérgica

	Espirros	Rinorreia	Obstrução nasal	Prurido nasal
Anti-histamínicos orais	++	++	+	+++
Descongestionantes orais			+++	
Antileucotrienos	+	+	+	+

Modificado de III Consenso sobre Rinites da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.¹

há melhoria em escores clínicos e endoscópicos nesses pacientes.⁸

A ingestão de anti-histamínicos de primeira geração pode ocasionalmente causar intensa tontura, confusão, delírio, coma e depressão respiratória. Em crianças, por outro lado, podem ocorrer efeitos paradoxais, como excitação, irritabilidade, hiperatividade, insônia e alucinação.²

Diferentemente, os de segunda geração, nas doses usuais, praticamente são isentos de efeitos adversos sobre o sistema nervoso central e ação nos receptores muscarínicos, de serotonina e alfa-adrenérgicos.¹¹ Sua segurança em populações especiais encontra-se descrita na [tabela 7](#).

Descongestionantes associados ao anti-histamínicos

Os descongestionantes nasais são subdivididos em orais e tópicos. Por serem agonistas alfa adrenérgicos, seu principal efeito é a vasoconstrição.¹ A pseudoefedrina é o descongestionante mais usado em associação com anti-histamínicos ([tabelas 8 e 9](#)). A associação tem melhor efeito do que as drogas isoladas no controle dos sintomas nasais, contudo

aumenta-se a chance de efeitos adversos, como insônia, cefaleia, boca seca e irritabilidade.^{17,18} Seu uso reduz a hiperemia, o edema e a congestão nasal.¹⁸ Sua segurança é conhecida em doses únicas diárias de até 240 mg para o controle da obstrução nasal em rinite alérgica sazonal, outras alergias respiratórias e rinosinusites.¹⁸

Um estudo recente solicitado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para avaliar a eficácia da fenilefrina no controle da obstrução nasal demonstrou que ela tem efeito semelhante ao placebo quando administrada na dose de até 40 mg a cada quatro horas.¹⁹

Não há evidência de eficácia do uso de descongestionantes em casos de rinosinusite aguda bacteriana em crianças ou adultos, assim como em pacientes com rinosinusite crônica (com ou sem polipose).^{20,21}

A pseudoefedrina tem mínimo metabolismo hepático e é eliminada, de forma inalterada, na urina. Sua meia-vida é de 4 a 8 horas.^{21,22} Os descongestionantes orais devem ser prescritos com cautela para idosos, crianças, pacientes com histórico de arritmia cardíaca, *angina pectoris*, doença cerebrovascular, hipertensão, retenção urinária,

Tabela 6 Apresentação e posologia dos anti-histamínicos

Anti H1	Apresentação	Posologia Crianças 2-12 anos	12 anos
<i>Clássicos (Primeira Geração)</i>			
Clemastina	Xarope: 5 mg/mL Comprimido: 1 mg	< 1 ano: 2,5 mL 12/12hs 1-3 anos: 2,5 -5 mL 12/12hs 3-6 anos: 5 mL 12/12 hs 6-12 anos 7,5 mL 12/12 hs	20 mL 12/12 hs 1 comprimido 12/12hs
Dexclorfeniramina	Xarope: 25 mg/mL Comprimido: 2 mg Drágea: 6 mg	anos: 1,2 mL 8/8 hs 6-12 anos: 2,5 mL 8/8 hs	5 mL ou 1 comprimido 8/8 hs Máximo 12 mg/dia
Hidroxizina	Formulada em xarope ou comprimido	Até 6 anos: 50 mg/dia > 6 anos: até 100 mg/dia	Até 150 mg/dia
Prometazina	Xarope: 5mg/ 5mL Comprimido: 25mg	1 mg/Kg/dia 2-3 vezes/dia	20-60 mg/dia
Cipro-heptadina	Elixir: 2 mg/ 5mL Comprimido: 4 mg	2-6 anos: 2 mg 8/8hs Máximo 8 mg/dia 6-12 anos: 4 mg 8/8 hs Máximo 16 mg/dia	4 mg 8/8 hs Máximo 16 mg/dia
<i>Não Clássicos (Segunda Geração)</i>			
Loratadina	Solução oral: 5 mg/ 5 mL Comprimido: 10 mg	> 2 anos < 30 Kg: 5 mg/dia > 30 Kg: 10 mg/dia	10 mg/dia
Cetirizina	Gotas: 10 mg/mL Comprimido: 10 mg	2-6 anos: 2,5 mg/dose 12/12 hs 6-12 anos: 5mg/dose 12/12 hs	10 mg/dia
Rupatadina	Comprimido: 10mg	-	10 mg/dia
Epinastina	Xarope: 10 mg/ 5 mL Comprimido: 10 mg Comprimido: 20 mg	6-12 anos: 5 a 10 mg/dia	20 mg/dia
Levocetirizina	Gotas: 5 mg/mL Comprimido: 5mg	anos: 1,25 mg/dose 12/12 hs 6-12 anos: 5 mg/dia	5 mg/dia
Desloratadina	Solução oral: 2,5 mg/ 5 mL Comprimido: 5 mg	2-5 anos: 1,25mg/d 6-11 anos: 2,5 mg/dia	5mg/dia
Ebastina	Xarope: 1 mg/mL Comprimido: 10mg	2-6 anos: 2,5 mg/dia 6-12 anos: 5 mg/dia	10mg/dia
Fexofenadina	Solução oral: 6 mg/mL Cápsulas: 60 mg Comprimido: 120 mg	6 meses - 2 anos: 15 mg/dose 12/12 hs 2-11 anos: 30 mg/dose 12/12 hs	60 mg 12/12 hs 120 mg/d
Bilastina	Comprimido: 20 mg	-	20 mg/dia

Modificado de Mion O et al.¹⁵

Tabela 7 Efeitos adversos em populações especiais¹¹

	1ª geração	2ª geração
Insuficiência renal / hepática	Poucos estudos. Potencialmente pode estar associado a efeitos adversos.	Dados avaliados para cada droga. Sugere-se consultar bula para possíveis alterações de doses.
Idosos	Compromete a cognição, memória e atenção. Pode gerar queda, delírio e incontinência.	Dados avaliados para cada droga. Sugere-se consultar bula para maiores informações.
Gestante	A difenidramina e clorfeniramina são classificadas como Classe B ^a (FDA). Foram relatados irritabilidade e sonolência nos lactentes.	A cetirizina e loratadina são classificadas como Classe B ^a (FDA). Desloratadina, fexofenadina e levocetirizina Classe C ^a (FDA). Não foi relatado efeito adverso nos lactentes.
Neonatos	Pode gerar irritabilidade, sonolência e depressão respiratória.	Sem efeito sobre sistema nervoso central.
Crianças	Potencial risco de efeitos adversos.	Foi demonstrada a segurança por longo prazo para cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina e loratadina.

Adaptado de Simons.²

^a A classificação do risco do uso de drogas na gestação segundo a *Food and Drug Administration* (FDA). Categoria A – estudos adequados e bem controlados não demonstraram riscos ao feto no primeiro trimestre da gestação (não há evidência de risco nos outros trimestres); B – Estudos na reprodução animal não demonstraram risco para o feto e não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes; C – Estudos na reprodução animal demonstraram efeitos adversos no feto e não há estudos adequados e bem controlados em humanos, contudo os potenciais benefícios podem justificar o uso da droga em mulheres grávidas apesar dos riscos potenciais; D – Existem evidências de risco para o feto baseadas em reações adversas de estudos investigacionais ou estudos pós-marketing, contudo os potenciais benefícios podem justificar o uso da droga em mulheres grávidas apesar dos riscos potenciais; X – Estudos em animais ou humanos demonstraram alterações fetais ou há evidência de risco ao feto humano baseado em reações adversas de estudos investigacionais ou pós-marketing e os riscos envolvidos no uso da droga em mulheres grávidas não justificam os potenciais benefícios. FDA Pregnancy Categories. Acessado em 02 de abril de 2016. Disponível em: <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.

hipertireoidismo e devem ser evitados em pacientes com hipertrofia prostática e para atletas, já que é considerado doping.^{23,24}

Anti-histamínicos associados aos antileucotrienos

Recentemente foi lançada no mercado uma associação de anti-histamínico com antileucotrieno. Seu objetivo é melhorar o efeito clínico das drogas, quer seja por somação ou potencialização dos mesmos. Além disso, pode melhorar a adesão ao tratamento por oferecer em um mesmo comprimido duas classes diferentes de medicamentos.

Alguns estudos, majoritariamente direcionados à rinite, mostraram que o montelucaste foi associado a variados anti-histamínicos de segunda geração, como loratadina,^{25,26} fexofenadina,²⁷ desloratadina²⁸ e cetirizina.²⁹ Uma meta-análise demonstrou que seu efeito clínico é superior ao do placebo.³⁰ Outros estudos revelam que a associação é superior ao anti-histamínico ou antileucotrieno isolados no controle dos sintomas da rinite alérgica.^{29,31}

São poucos os estudos que avaliaram a combinação levocetirizina e montelucaste, mas os resultados têm sido promissores, superam associações com outros anti-histamínicos. A associação da levocetirizina e do montelucaste apresentou resultados superiores, com efeito aditivo benéfico no tratamento da rinite alérgica persistente.^{32,33} Alguns trabalhos mostram que tal combinação traz benefícios na prevenção dos sintomas de pacientes com pouca

resposta à monoterapia e no controle dos sintomas, principalmente os noturnos.^{34,35}

Antagonistas de leucotrienos

O antagonista de receptor de leucotrieno montelucaste é usado no controle das doenças alérgicas, como a asma e a rinite, pois é um bloqueador de receptor que se liga com alta afinidade e seletividade aos receptores cisteínicos encontrados nas vias aéreas.^{36,37} Não tem efeito broncodilatador, mas melhora a função pulmonar de pacientes com asma moderada e grave,³⁸ além de melhorar os sintomas de rinite,³⁹ apneia do sono⁴⁰ e conjuntivite,⁴¹ e pode ser usado como terapia adjuvante na urticária crônica.⁴² As diretrizes GINA (*Global Initiative for Asthma*),⁴³ PRACTALL (*Practicing Allergology*)⁴⁴ e ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)⁴⁵ recomendam o uso do montelucaste como agente terapêutico para o controle da asma e da rinite.

Afinidade e seletividade para o receptor cisteínico

O montelucaste, ao ligar-se com alta afinidade e seletividade aos receptores cisteínicos (Cys LT), promove o bloqueio fisiológico dos leucotrienos C1 a C4, D e E. Essa ligação não acontece com outros receptores da via respiratória (colinérgico, prostanoide, beta-adrenérgico). O montelucaste, assim como outro antagonista de leucotrienos, o zafirlucaste, são igualmente ligantes potentes do receptor Cys LT,

Tabela 8 Associação de anti-histamínicos de primeira geração com descongestionantes¹

Associação	Apresentação	Posologia crianças	Posologia Adultos e >12 anos
Azatadina + Pseudoefedrina	Drágeas 1 mg azatadina +120 mg pseudoefedrina Xarope 0,5 mg azatadina+30 mg pseudoefedrina/ml	> 6 anos: 5 ml de 12 em 12 horas 1 a 6 anos: 2,5 ml de 12 em 12 horas	1 comprimido de 12 em 12 horas 10 a 20 ml de 12 em 12 horas
Bromofeniramina + Fenilefrina ^a	Xarope 5 ml c/ 2 mg bromofeniramina + 5 mg fenilefrina Gotas 1 ml c/ 2 mg bromofeniramina + 2,5 mg fenilefrina Comprimido: 12 mg bromofeniramina + 15 mg fenilefrina	> 2 anos: 2,5 a 5 ml de 6 em 6 horas > 2 anos: 2 gotas por kg divididas de 8 em 8 horas.	15 a 30 ml de 6 em 6 horas 1 comprimido de 12 em 12 horas
Bromofeniramina + Pseudoefedrina	Xarope 1 ml c/0,2 mg bromofeniramina + 3 mg pseudoefedrina Cápsulas com 4 mg bromofeniramina + 60 mg pseudoefedrina	> 6 meses: 0,25 a 0,30 ml/kg/dose de 6 em 6 horas	20 ml de 6 em 6 horas 1 cápsula de 6 em 6 horas
Tripolidina + Pseudoefedrina	Xarope: cada 5 ml 1,25 tripolidina + 30 mg pseudoefedrina Comprimido: 2,5 mg tripolidina + 60 mg pseudoefedrina	2 a 5 anos: 2,5 ml de 6 em 6 horas 6 a 12 anos: 5 ml de 6 em 6 horas	10 ml de 6 em 6 horas 1 comprimido de 6 em 6 horas

Adaptado de III Consenso sobre rinites.¹^a Sem evidência de efeito clínico na obstrução nasal.**Tabela 9** Associação de anti-histamínicos de segunda geração com descongestionantes orais¹

Associação	Apresentação	Posologia crianças	Posologia adultos e maiores de 12 anos
Fexofenadina + Pseudoefedrina	Comprimido 60mg + 120 mg pseudoefedrina		1 comprimido 12/12 horas
Loratadina + Pseudoefedrina	Comprimido 5 mg loratadina + 120 mg pseudoefedrina Comprimido 24 horas 10 mg loratadina + 240 mg pseudoefedrina Xarope 1 mg loratadina + 12 mg pseudoefedrina /ml	Peso > 30kg: 5 ml de 12 em 12 horas Peso < 30Kg: 2,5 ml de 12 em 12 horas	1 comprimido 12/12 horas 1 comprimido/dia
Ebastina + pseudoefedrina	Cápsulas 10 mg ebastina + 120 mg pseudoefedrina		1 comprimido 12/12hs
Desloratadina + pseudoefedrina	Capsulas 2,5 mg + pseudoefedrina		1 comprimido 12/12hs
Cetirizina + pseudoefedrina	Capsulas 5mg + 120 mg pseudoefedrina		1 comprimido 12/12hs

Tabela 10 Efeitos colaterais dos antileucotrienos⁴⁸⁻⁵⁹

Efeitos adversos do montelucaste		
Efeitos gerais	Faringite, febre, infecção	Comparáveis ao placebo ⁴⁷
Efeitos na via aérea inferior	Piora da asma	Comparáveis ao placebo ⁴⁷
Efeitos no sistema nervoso central	Irritabilidade, agressividade, alucinações	Relacionadas a outras drogas usadas conjuntamente? Melhoria dos sintomas após suspensão do tratamento ⁴⁸⁻⁵²
	Suicídio?	
Sistema vascular	Síndrome de Churg Strauss? (vasculite)	Não totalmente esclarecido ^{53,54}
	Angioedema	
Pele	Urticária	53
Hepáticos	Hepatite	53,55
Doses elevadas de até 1000 g	Mal-estar, vômitos, dor abdominal e hiperatividade	Sem relato grave em relação à superdosagem ^{56,57}

de forma mais intensa do que pranlucaste e outros compostos equivalentes (LM-1507 e LM-1484).⁴⁵

Segurança e efeitos colaterais

Montelucaste tem se mostrado uma droga com alto perfil de segurança e é recomendado para o tratamento da asma e da rinite por consensos e diretrizes globais.^{11,44,45} A incidência geral de efeitos adversos é considerada baixa (tabela 10). A Fundação Cochrane avaliou a droga como mais segura do que os beta-2 agonistas de longa.⁴⁶

Eficácia do montelucaste na rinite alérgica

Diversos estudos, desde a década de 1990, têm investigado a possível eficácia dos antagonistas de leucotrienos no tratamento da rinite alérgica.^{58,59}

Em rinite alérgica foi avaliados o antagonista zafirlucaste, que mostrou alguma proteção,⁵⁹ assim como o pranlucaste.⁶⁰ O uso do montelucaste resultou em maior eficácia, inclusive com bom custo-benefício,⁶¹ apesar de ser menos efetivo do que o corticosteroide nasal.³⁵

Vários autores avaliaram a ação do montelucaste em estudos com mais de mil pacientes com rinite sazonal^{62,63} e persistente,⁶⁴ comprovaram a melhoria de todos os sintomas cardinais da rinite alérgica, com efeito no sono e na qualidade do sono, sintomas oculares, rinoconjuntivite alérgica e na qualidade de vida em geral.^{60,62-64}

A eficácia dos antileucotrienos na rinite alérgica e asma, após mais de 15 anos de uso, é amplamente comprovada. O montelucaste foi muito bem avaliado para o tratamento para a rinite alérgica sazonal e perene. Produz melhorias significativas nos sintomas nasais e oculares entre 1 e 3 dias, sintomas noturnos, qualidade do sono e qualidade de vida.⁶⁰

Antileucotrienos e rinosinusite crônica com e sem pólipos nasal

A polipose nasal é uma doença inflamatória crônica do trato respiratório superior que afeta 2 a 4% da população e 2/3 dos pacientes com asma sensível ao ácido acetil salicílico.⁸

Apesar de a fisiopatologia das rinosinusites crônicas sugerir o uso de antileucotrienos, os estudos clínicos randomizados duplo-cegos não apoiam tão claramente os estudos teóricos em relação à eficácia dos inibidores de leucotrienos.⁶⁵

Os antagonistas de leucotrienos, como o montelucaste, zafirlucaste e zileuton, foram avaliados em estudos que envolveram pacientes com rinosinusite crônica com polipose nasal e AERD.^{66,67} Os resultados não foram claros. Muitos estudos abertos não controlados sugerem o benefício dos antileucotrienos na sintomatologia, no tamanho dos pólipos nasais e nos escores tomográficos.⁶⁸ Outros resultados incluem melhoria significativa de escores em sintomas de cefaleia, dor e pressão facial, desconforto auditivo, dor dentária, secreção nasal purulenta, gotejamento pós-nasal, congestão e obstrução nasal e também olfação.⁶⁹ Esses estudos concluem que medicamentos modificadores de leucotrienos, se adicionados a medicações padrão, inclusive corticosteroides, resultam em melhoria dos sintomas nasais de pacientes com rinosinusite crônica com e sem polipose.⁷⁰⁻⁷²

Entretanto, os dados de estudos duplo-cegos, randomizados e controlados não apoiam consistentemente o benefício da terapia com antileucotrienos em pacientes com rinosinusite crônica.^{66,73} Apesar de os antileucotrienos serem efetivos nos pacientes com AERD, eles não são mais efetivos do que nos pacientes tolerantes ao ácido acetil salicílico.^{74,75}

Em relação à associação do montelucaste com os corticosteroides intranasais, existem estudos que comprovam a eficácia do uso combinado na rinosinusite crônica. O montelucaste adicionado aos corticosteroides intranasais melhora os sintomas dos pacientes com rinosinusite crônica, com perfil de segurança excelente.⁷⁶

Por esses motivos, a ação dos antileucotrienos, quando analisada sob o ponto de vista da medicina baseada em evidências, revela um limitado nível de eficácia e tem um baixo grau de recomendação em pacientes que sofrem de rinosinusite crônica com polipose nasal.⁷⁷

O montelucaste foi o antileucotrieno mais usado até agora. Suas ações anti-inflamatórias, principalmente as relacionadas ao eosinófilo e às suas citocinas, são comprovadas por diversos estudos. Outro fator importante quando

Tabela 11 Equivalência, potência anti-inflamatória e meia vida dos corticosteroides

	Dose de equivalência aproximada em mg	Potência anti-inflamatória relativa ^a	Meia-vida biológica (hrs)
Hidrocortisona	20	1	8-12
Prednisona	5	3,5-4,0	12-36
Prednisolona	5	4,0	12-36
Metilprednisolona	4	5,0	12-36
Dexametasona	0,75	30	36-72
Betametasona	0,6	30	36-72
Deflazacort	7,5	2,5-3,5	24-36

Adaptado de anti-inflamatórios hormonais: glicocorticoides.⁸⁰

^a Em comparação com a hidrocortisona (cortisol).

falamos de montelucaste é a sua alta segurança e tolerabilidade, mesmo em crianças.¹¹ O que é claramente depreendido é sua utilidade nos pacientes alérgicos, com asma e os com intolerância ao ácido acetil salicílico. Esses são os pacientes com rinossinusite crônica que devem usar os antileucotrienos como tratamento, seja como adjuvante ou não, para pós-operatório e manutenção.

Corticosteroides orais

Os glicocorticosteroides (GC) são uma classe de drogas com ações em diversas funções celulares, seu efeito importante nos mecanismos envolvidos na inflamação os tornam uma das principais vias de tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, como asma, alergia, artrite reumatoide, esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais.⁷⁸ Essa característica proporciona também um papel relevante nas doenças inflamatórias nasais. Entretanto, seus benefícios terapêuticos são limitados pelos efeitos colaterais associados ao seu uso por tempo prolongado e em altas doses.

Esses efeitos incluem osteoporose, atrofia de pele, diabetes, glaucoma, catarata, hipertensão, necrose avascular, infecção e aumento de gordura abdominal.⁷⁹ Na [tabela 11](#) encontramos os principais GC sistêmicos usados na prática clínica com sua tabela de equivalência e potência anti-inflamatória.⁸⁰ Adotamos a terminologia corticosteroides (CS) como sinônimo dos GC.

Os corticosteroides agem sobre a síntese proteica. Ao penetrar nas células ligam-se a receptores denominados receptores de glicocorticosteroides e direcionam-se ao núcleo celular, onde desencadeiam seus efeitos genômicos. Apresentam dois mecanismos de ação. O primeiro é denominado de transativação, quando induz a síntese de proteínas como lipocortina-1, receptores beta-adrenérgicos, inibidor de leucoprotease secretora. Apresentam também uma ação de transrepressão, na qual há inibição da síntese de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão entre outras. Tal mecanismo parece ser o mais relevante nas doenças inflamatórias e também o menos relacionado aos efeitos adversos desta classe de drogas.^{1,81}

Rinossinusite aguda bacteriana

Uma revisão Cochrane relata não haver evidência atual consistente para o uso de corticosteroides sistêmicos, como monoterapia para o tratamento de rinossinusite aguda.⁸² Nos

pacientes nos quais houve associação dos corticosteroides com antibióticos sistêmicos, parece haver algum benefício como alívio sintomático, embora dados atuais sejam limitados. O benefício em curto prazo se verifica com a redução nos escores de dor, parece haver melhoria nos sintomas mais agudos de dor facial e cefaleia.^{82,83} Não há evidência de resultados melhores em longo prazo (acima de 2 semanas), a partir de 10 dias a melhoria verificada em grupos tratados com associação de corticosteroides e antibióticos se assemelha aos grupos placebo.^{83,84} Dessa forma, os corticosteroides podem trazer um alívio sintomático em curto prazo como terapia adjuvante.

Rinossinusite crônica

Revisão sistemática recente sugere papel importante para os corticosteroides sistêmicos nas agudizações das rinossinusites crônicas (RSC) com pólipos, é indicado para tratamento intermitente curto (1-3 semanas).⁸⁵ Esta pesquisa cita 3 revisões sistemáticas prévias para uso em RSC,⁸⁶⁻⁸⁸ demonstra associação com a melhoria de sintomas, dos questionários de qualidade de vida e do escore de pólipos comparado com placebo, perfaz 5 ensaios clínicos controlados e randomizados. Entretanto, os ensaios demonstraram melhoria apenas em curto prazo, cerca de 2-3 semanas, com seguimento limitado de 2 a 6 meses.

Nas RSC sem pólipos a evidência na literatura é mais limitada, os estudos são heterogêneos e sem grupo controle, faltam ensaios clínicos randomizados e controlados, denota-se um nível de evidência menos elevado. O uso dos corticosteroides sistêmicos em pacientes com RSC sem pólipos carece de pesquisas com metodologia mais substancial.

Uma metanálise e revisão sistemática avaliou o papel dos corticosteroides na cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais.⁸⁹ Foram incluídos 18 estudos, com 1.309 pacientes, foram avaliados estudos com populações mistas de RSC com e sem pólipos e o uso de corticosteroides sistêmicos e/ou tópicos. Os resultados apontam para um benefício intraoperatório significativo: redução significativa da perda sanguínea, redução no tempo cirúrgico e melhoria da qualidade do campo cirúrgico. Não houve diferença significativa na dor pós-operatória e nos escores de sintomas pós-operatórios. Entretanto, os escores de avaliação endoscópica pós-operatória foram significativamente melhores no grupo que usou corticosteroides. O subgrupo de pacientes com RSC com pólipos apresentou menor taxa de recorrência com relação aos controles.

Rinite alérgica

O uso de corticosteroides por um breve período pode ser uma opção terapêutica nos pacientes com rinite alérgica não responsivos a outros tratamentos.⁹⁰ A existência de outras opções de tratamento muito eficazes aliada ao potencial de efeitos adversos do uso dos esteroides, principalmente por tempo prolongado, não justifica o seu uso na rinite alérgica de forma sistemática e rotineira, portanto não são considerados como primeira linha de tratamento.⁹¹

Considerações finais

Recomenda-se preferência para o uso de anti-histamínicos de segunda geração em detrimento dos de primeira devido ao melhor perfil de segurança. No que se refere a sonolência ou sedação, dentre os de segunda geração devem ser considerados dose, tempo de uso e sensibilidade individual de cada paciente.

O uso de descongestionante oral é útil no alívio de sintoma de obstrução nasal aguda. Recomenda-se cautela no seu uso pelos potenciais efeitos colaterais.

Os anti-histamínicos associados a antileucotrieno assumem relevância na falha de monoterapia.

Os antagonistas de receptores de leucotrienos podem ser usados em adultos e crianças com rinite alérgica sazonal e em crianças pré-escolares com rinite alérgica persistente, devido a eficácia, alta segurança e tolerabilidade.¹⁶ Essa linha de medicamentos pode ainda ser usada como tratamento adjuvante no tratamento das rinosinusites crônicas.

Os corticosteroides orais são úteis como medicação de resgate nas rinosinusites crônicas com pólipos, normalmente são usados por período curto de 1 a 3 semanas. Nas rinosinusites crônicas sem pólipos a evidência para seu uso é muito limitada, dessa forma a análise de um possível benefício frente aos potenciais riscos de uso dos corticosteroides orais deve nortear a decisão clínica. De forma semelhante, nas rinosinusites agudas bacterianas, o médico deve avaliar individualmente cada paciente, determinar a gravidade dos sintomas, os riscos dos corticosteroides orais e ponderar seu uso como uma opção de alívio sintomático.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- III Consenso sobre rinites – 2012. Available from: <http://www.aborlccf.org.br/consensos/Consenso.sobre.Rinite-SP-2014-08.pdf> [accessed 05.03.16].
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1139–50.
- Creticos PS, Peters SP, Adkinson NF Jr, Naclerio RM, Hayes EC, Norman PS, et al. Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. *N Engl J Med.* 1984;310:1626–30.
- Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E. Behaviour and clinical relevance of histamine and leukotrienes C4 and B4 in grass pollen-induced rhinitis. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:357–62.
- Knani J, Campbell A, Enander I. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:880.
- Skoner DP, Lee L, Doyle WJ. Nasal physiology and inflammatory mediators during natural pollen exposure. *Ann Allergy.* 1990;65:206–10.
- Okuda M, Watase T, Mezawa A, Liu CM. The role of leukotriene-D4 in allergic rhinitis. *Ann Allergy.* 1988;60:537–40.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23 Suppl.:1–298.
- Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011.
- Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Perez-Gonzalez M, Pujols L, Alobid I, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:66–72.
- Bousquet J, the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy.* 2008;63:8–160.
- Mullol J, Callejas FB, Méndez-Arancibia E, Fuentes M, Alobid I, Martínez-Antón A, et al. Montelukast reduces eosinophilic inflammation by inhibiting both epithelial cell cytokine secretion (GM-CSF, IL-6, IL-8) and eosinophil survival. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2010;24:403–11.
- Di Capite J, Nelson C, Bates G, Parekh AB. Targeting Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel channels and leukotriene receptors provides a novel combination strategy for treating nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1014–210.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:197–206.
- Mion O. Rinite. *Rev Bras Med.* 2013;70:154–63.
- Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:2.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6 Suppl. 1:S22–09.
- Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD007909.
- Meltzer EO, Ratner PH, McGraw T. Oral phenylephrine HCl for nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: a randomized, open-label, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:702–8.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology.* 2012;23:1–298.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122 Suppl.:S1–84.
- Mansfield LE. Once-daily immediate-release fexofenadine and sustained-release pseudoephedrine combination: a new treatment option for allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:941–51.
- Castellano F, Mautone G. Decongestant activity of a new formulation of xylometazoline nasal spray: a doubleblind, randomized versus placebo and reference drugs controlled, dose–effect study. *Drugs Exp Clin Res.* 2002;28:27–35.
- Sussman GL, Mason J, Compton D, Stewart J, Ricard N. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine,

- alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:100–6.
25. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:917–22.
 26. Watanasomsiri A, Poachanukoon O, Vichyanond P. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008;26:89–95.
 27. Simons FE, Johnston L, Gu X, Simons KJ. Suppression of the early and late cutaneous allergic responses using fexofenadine and montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:44–50.
 28. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Barylski M, Kmiecik T, Gorski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25:e1–6.
 29. Kurowski M, Kuna P, Górski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy.* 2004;59:280–8.
 30. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006;31:360–7.
 31. Ciebiada M, Ciebiada MG, Kmiecik T, DuBuske LM, Gorski P. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18:343–9.
 32. Gupta V, Matreja PS. Efficacy of montelukast and levocetirizine as treatment for allergic rhinitis. *J Allergy Ther.* 2010;1:103.
 33. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2010;120:1718–23.
 34. Yamamoto H, Yamada T, Sakashita M, Kubo S, Susuki D, Tokunaga T, et al. Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:e17–22.
 35. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF, Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:592–600.
 36. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet.* 1999;353:57–62.
 37. Sheard P. Selective inhibitor of slow reacting substance of anaphylaxis. *Nat New Biol.* 1973;245:215–7.
 38. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483–91.
 39. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med.* 1999;340:197–206.
 40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Montelukast for Sleep Apnea: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines; 2014 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0064487/
 41. Gane J, Buckley R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:65–74.
 42. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:24.
 43. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma management and prevention. Revised 2014; 2016. www.ginasthma.org [accessed 30 March].
 44. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al., European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008;1:5–34.
 45. Ravasi S, Capra V, Panigalli T, Rovati GE, Nicosia S. Pharmacological differences among CysLT1 receptor antagonists with respect to LTC4 and LTD4 in human lung parenchyma. *Biochem Pharmacol.* 2002;63:1537–46.
 46. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD002314.
 47. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:568–79.
 48. Actis GC, Bugianesi E, Ottobrelli A, Rizzetto M. Fatal liver failure following food supplements during chronic treatment with montelukast. *Dig Liver Dis.* 2007;39:953–5.
 49. Kocyigit A, Gulcan Oksuz B, Yazar F, Uzun F, Igde M, Islek I. Hallucination development with montelukast in a child with asthma: case presentation. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2013;12:397–9.
 50. Ibarra-Barrueta O, Palacios-Zabalza I, Mora-Atorrasagasti O, Mayo-Suarez J. Effect of concomitant use of montelukast and efavirenz on neuropsychiatric adverse events. *Ann Pharmacother.* 2014;48:145–8.
 51. Callero-Viera A, Infante S, Fuentes-Aparicio V, Zapatero L, Alonso-Lebrero E. Neuropsychiatric reactions to montelukast. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:452–3.
 52. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:368–75.
 53. Sabbagh R, Sheikh-Taha M. Possible montelukast-induced angioedema. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:1705–6.
 54. Spertini F. Le syndrome de Churg-Strauss. *Rev Med Suisse Romande.* 1995;115:147–51.
 55. Minciullo PL, Saija A, Bonanno D, Ferlazzo E, Gangemi S. Montelukast-induced generalized urticaria. *Ann Pharmacother.* 2004;38:999–1001.
 56. Incecik F, Onlen Y, Sangun O, Akoglu S. Probable montelukast-induced hepatotoxicity in a pediatric patient: case report. *Ann Saudi Med.* 2007;27:462–3.
 57. Cheng H, Leff JA, Amin R, Gertz BJ, De Smet M, Noonan N, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females. *Pharmaceut Res.* 1996;13:445–8.
 58. Lichtenstein LM. The effect of leukotriene antagonist on the early response to antigen. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;102:219–24.
 59. Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC, Casale TB. The leukotriene D4 receptor antagonist, ICI2 204,219, relieves symptoms of acute seasonal rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1734–9.
 60. Ueda T, Takeno S, Furukido K, Hirakawa K, Yajin K. Leukotriene receptor antagonist pranlukast suppresses eosinophil infiltration and cytokine production in human nasal mucosa of perennial allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112:955–61.
 61. Goodman MJ, Jhaveri M, Saverno K, Meyer K, Nightengale B. Cost-effectiveness of second-generation antihistamines and montelukast in relieving allergic rhinitis nasal symptoms. *Am Health Drug Benefits.* 2008;1:26–34.
 62. Chervinsky P, Philip G, Malice MP, Bardelas J, Nayak A, Marchal JL, et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis:

- effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:367–73.
63. van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:214–22.
 64. Patel P, Philip G, Yang W, Call R, Horak F, LaForce C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:551–7.
 65. Guilemany JM, Alobid I, Mullol J. Controversies in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4:463–77.
 66. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1385–91.
 67. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:941–5.
 68. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1187–94.
 69. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2000;79:18–20, 24–25.
 70. Nonaka M, Sakanushi A, Kusama K, Ogihara N, Yagi T. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. *J Nippon Med Sch.* 2010;77:21–8.
 71. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, Hilgert E, Jund F, Rasp G, et al. Polyposis nasi-improvement in quality of life by the influence of leukotriene receptor antagonists. *Laryngorhinootologie.* 2007;86:282–6.
 72. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngology.* 2008;139:682–7.
 73. Mostafa BE, Abdel H, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2005;67:148–53.
 74. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139:682–7.
 75. Dahlen B. The Swedish-Polish treatment study with the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton in aspirin-intolerant asthmatics. *J Respir Crit Care Med.* 1995;151:376–80.
 76. Ferguson BJ, Bradley A, Otto HP. When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2009;29:719–32.
 77. Alobid I, Mullol J. Role of medical therapy in the management of nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12:144–53.
 78. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin N Am.* 2016;42:15–31, vii.
 79. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96:23–4.
 80. Anti SMA, Giorgi RDN, Chahade WB. Antiinflatórios hormonais: glicocorticoides. *Einstein.* 2008;6 Suppl. 1:S159–65.
 81. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:636–45.
 82. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ, Del Mar CB, Perera R, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;25:CD008115.
 83. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desautly A, Dubreuil C, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:679–84.
 84. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days [Traitement des signes fonctionnels des rhinosinusites maxillaires aiguës de l'adulte. Efficacité et tolérance de la prednisone administrée par voie orale pendant 3 jours]. *Presse Méd.* 2004;33:303–9.
 85. Rudmik L, Soler ZM. Medical therapies for adult chronic sinusitis: a systematic review. *JAMA.* 2015;314:926–39.
 86. Martinez-Devesa P, Patiar S. Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD005232.
 87. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, Hwang PH, Wright ED, Smith TL. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:104–20.
 88. Lal D, Hwang PH. Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1:136–43.
 89. Pundir V, Pundir J, Lancaster G, Baer S, Kirkland P, Fokkens WJ, et al. Role of corticosteroids in functional endoscopic sinus surgery - a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2016;54:3–19.
 90. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466–76.
 91. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Kumar KA, Kramper M, et al. Clinical Practice Guideline (Update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:S1–39.