

## ESTUDO FUTURA: Avaliação da eficácia e segurança do fumarato de rupatadina no tratamento da rinite alérgica persistente

## FUTURA STUDY-Evaluation of efficacy and safety of rupatadine fumarate in the treatment of persistent allergic rhinitis

Olavo de Godoy Mion <sup>1</sup>, Regis A. Campos <sup>2</sup>, Martti Antila <sup>3</sup>, Priscila Bogar Rapoport <sup>4</sup>, Nelson Rosario <sup>5</sup>, João Ferreira de Mello Junior <sup>6</sup>, Roberto Eustáquio Santos Guimarães <sup>7</sup>, Marcos Mocellin <sup>8</sup>, Giovanni Di Gesu <sup>9</sup>, Dirceu Solé <sup>10</sup>, Luc Wexler <sup>11</sup>, João Ferreira de Mello <sup>12</sup>, Fábio Morato Castro <sup>13</sup>, Maria Leticia Chavarria <sup>14</sup>

Palavras-chave: rinite alérgica perene, terapia.  
Keywords: perennial allergic rhinitis, therapy.

### Resumo / Summary

A rinite alérgica acomete 10 a 30% da população, interferindo na qualidade de vida e na capacidade produtiva. Está associada à sinusite, otite, rinosinose e asma. A Rupatadina é um anti-histamínico de segunda geração, com elevada afinidade ao receptor histamínico H1 e potente inibição do fator ativador plaquetário (PAF). Tem rápido início de ação, longa duração e reduz os efeitos crônicos da rinite. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança da rupatadina no tratamento da rinite alérgica persistente. **Material e Método:** Estudo multicêntrico, aberto, prospectivo. Foram selecionados 241 pacientes em 13 centros no Brasil durante o período de outubro de 2004 a agosto de 2005. Foram analisados os sinais e sintomas da rinite e a tolerabilidade após 1 e 2 semanas. **Resultados:** Redução do escore geral de 8,65 para 3,21 na semana 2 ( $p < 0,001$ ). Todos os sinais e sintomas melhoraram significativamente, e no primeiro dia de tratamento ( $p < 0,001$ ), com exceção da obstrução e secreção nasal, a partir do segundo dia ( $P < 0,001$ ). A frequência de eventos adversos foi 19,9%, sendo 27,7% na 1ª semana. **Conclusões:** A rupatadina é eficaz no controle da rinite alérgica persistente, é segura e apresenta baixos índices de efeitos colaterais.

Allergic rhinitis affects 10-30% of the population, negatively impacting one's quality of life and productivity. It has been associated with sinusitis, otitis media, sleep disorders, and asthma. Rupatadine is a second generation antihistamine with increased affinity to histamine receptor H1; it is also a potent PAF (platelet-activating factor) antagonist. It starts acting quite quickly, offers long lasting effect, and reduces the chronic effects of rhinitis. **Aim:** this study aims to assess the efficacy and safety of rupatadine in the treatment of persistent allergic rhinitis. **Materials and method:** this is a multi-centric open prospective study. This study included 241 patients from 13 centers in Brazil and was held between October of 2004 and August of 2005. Signs and symptoms of rhinitis and tolerance to medication were analyzed after one and two weeks of treatment. **Results:** reduction on general scores from 8.65 to 3.21 on week 2 ( $p < 0.001$ ). All signs and symptoms improved significantly in the first day of treatment ( $p < 0.001$ ), except for nasal congestion and secretion, which improved from the second day of treatment ( $p < 0.001$ ). Adverse events occurred in 19.9% of the cases, 27.7% on week 1. **Conclusion:** rupatadine effectively controls persistent allergic rhinitis; it is safe and presents low incidence of side effects.

<sup>1</sup> Doutorado, Professor Disciplina de Otorrinolaringologia - USP.

<sup>2</sup> Post-Doctoral Research Fellowship na Seção de Alergia da Yale University School of Medicine, USA, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

<sup>3</sup> Médico Alergista, Diretor ASBAI São Paulo Serviço de Alergia Hospital Otorrino e Oftalmológico de Sorocaba.

<sup>4</sup> Profa. Titular de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC, Profa Titular de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC.

<sup>5</sup> Professor Doutor, Titular de Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

<sup>6</sup> Livre-Docente, Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>7</sup> Prof. Livre Docente, Prof. Adjunto do Depto. de Otorrinolaringologia e Oftalmologia Faculdade de Medicina UFMG.

<sup>8</sup> Prof. Titular e Chefe do Serviço de ORL da Universidade Federal do Paraná

<sup>9</sup> Especialista em Alergia e Imunopatologia Médico do Serviço de Alergia da Santa Casa de Porto Alegre e Hospital da Criança Santo Antônio - Porto Alegre (RS)

<sup>10</sup> Prof Titular e Livre-Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM

<sup>11</sup> Professor Titular em Otorrinolaringologia pela UNIFESP

<sup>12</sup> Diretor Chefe do Serviço de Alergia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

<sup>13</sup> Prof. Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

<sup>14</sup> Prof. Adjunto-UGF, Mestre em Imunologia/USP e Especialista em Alergia e Imunologia Clínica/ASBAI-CFM.

Universidade de São Paulo - Centro Principal; Universidade Federal da Bahia; Serviço de Alergia Hospital Otorrino e Oftalmológico de Sorocaba; Universidade do ABC; Universidade Federal do Paraná; Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade Federal de São Paulo; Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; Santa Casa de Porto Alegre e Hospital da Criança Santo Antônio - Porto Alegre (RS).

Endereço para correspondência: Dr. Olavo Mion Rua Guarará 529 cj.121 01425001 São Paulo SP Brasil.

Ache Laboratórios - Biosintética São Paulo - Brasil.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 27 de maio de 2008. cod. 5866

Artigo aceito em 2 de julho de 2009.

---

## INTRODUÇÃO

---

A rinite alérgica persistente é uma doença de prevalência variável, acometendo entre 10 a 25% da população mundial<sup>1</sup>, chegando a 30% em algumas séries<sup>2,3</sup>. Nestes últimos 20 anos ocorreu um aumento progressivo na prevalência mundial, resultando em crescente impacto nos gastos com saúde<sup>4</sup>. Não é uma doença fatal, mas apresenta importantes implicações clínicas, por interferir na qualidade de vida dos pacientes, podendo ser uma importante causa de redução da capacidade produtiva e interferir na vida social do indivíduo<sup>1</sup>. A rinite é importante fator predisponente de outras doenças como a sinusite, a otite média<sup>3</sup>, pode induzir ou piorar roncopatias e interferir no desenvolvimento crânio-facial da criança<sup>4</sup>, além de estar intrinsecamente associada à asma.

A rinite alérgica é uma doença imunomediada, na qual mastócitos e basófilos fazem a resposta inicial ao estímulo desencadeante, induzindo a degranulação e liberação de mediadores inflamatórios, como a histamina, após uma reação antígeno anticorpo com a IgE. Posteriormente, ocorre a liberação de outras citocinas, como por exemplo, as IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, o TNF-alfa, a GM-CSF, a Rantes, as eotaxinas e o PAF (fator ativador plaquetário) que serão responsáveis pela manutenção do processo inflamatório.<sup>5-9</sup>

Sob o ponto de vista clínico, a rinite alérgica pode ser classificada em 4 sub-grupos (intermitente leve, intermitente moderada/grave, persistente leve, persistente moderada/grave)<sup>1</sup>. As formas intermitentes conseguem interromper o processo inflamatório deflagrado e retornar ao estado basal, mas as formas persistentes mantêm a ativação dos mecanismos pró-inflamatórios, com a participação dos linfócitos T, numa resposta mediada pelo linfócito Th210. Nestes casos o tratamento e a resposta terapêutica para medicações com ação exclusiva anti-histamínica pode não ser suficiente, requerendo a atuação em outros sítios do processo inflamatório.

A Rupatadina é um anti-histamínico de segunda-geração, com elevada afinidade ao receptor H1 e potente inibição do PAF<sup>11</sup>. Esta característica confere rápido início de ação, longa duração e redução dos efeitos mantenedores do processo inflamatório, o que a tornaria a medicação ideal para tratar pacientes com rinite persistente, onde o processo inflamatório continua ativo.

Os estudos com anti-histamínicos normalmente são executados em países onde a presença de rinite sazonal é muito elevada. Contudo, no Brasil, por ser um país tropical, onde as estações do ano não são bem definidas, a prevalência de rinite sazonal é menor, predominando a rinite persistente e a rinite por exposição ocupacional. Esta característica ambiental pode implicar em diferenças fisiopatológicas, com predomínio de resposta inflamatória do tipo Th2, com mediação por citocinas como as eotaxinas, a RANTES e o PAF<sup>9,12</sup>. Desta forma, os anti-histamínicos

usuais podem não ser tão eficazes como nos estudos realizados na Europa e Estados Unidos. Por outro lado anti-histamínicos como a Rupatadina, que apresentam efeitos anti-histamínicos e anti-PAF, podem ter uma eficácia muito boa em populações com perfil similar à brasileira. A rupatadina é um novo anti-histamínico, e por tal motivo, ainda pouco estudado em todo o mundo. No Brasil é o primeiro estudo com este novo anti-histamínico. É importante que um estudo multicêntrico seja feito em várias localidades, com diferentes populações, para que sejam estudadas a eficácia e tolerabilidade em populações específicas.

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia clínica e segurança da rupatadina no tratamento de pacientes com rinite alérgica persistente durante o período de 2 semanas.

---

## MATERIAL E MÉTODO

---

### População de estudo

O tamanho amostral foi calculado levando-se em consideração uma expectativa de redução dos sinais e sintomas de rinite entre 45% e 68%, baseada em resultados prévios, utilizando a fórmula para proporção populacional, com tamanho desconhecido. Assumindo intervalo de confiança de 95% e variação de 11,5% na proporção populacional, foi estimado um número necessário de 72 casos a serem tratados nesse estudo.

Os critérios de inclusão foram: Pacientes com idade acima de 12 anos, com diagnóstico prévio de rinite alérgica persistente moderada ou grave (conforme os critérios do ARIA) há pelo menos 1 ano, apresentando sintomas por mais de 4 dias por semana durante pelo menos 4 semanas, interferência na qualidade e quantidade de sono, nas atividades diárias. A inclusão dos pacientes no estudo só se deu após todos os pacientes ou responsáveis fornecerem, após devidamente orientados, o Consentimento Livre e Esclarecido por escrito.

Os critérios de exclusão foram: Pacientes que estivessem gestantes, ou em período de amamentação, que estivessem utilizando outras medicações para o tratamento da rinite (corticosteroides orais por 1 mês, corticosteroides tópicos por 1 semana, antileucotrienos por 1 semana, outros anti-histamínicos por 15 dias), que tivessem sob a vigência de quadro agudo de vias aéreas, como IVAS, ou rinite eosinofílica não-alérgica, rinite medicamentosa ou que apresentassem outras patologias que pudessem confundir a interpretação dos resultados, desvios de septo acentuado, pólipos nasais, qualquer tipo de má formação nasal, ou que apresentassem evidência atual de doença clinicamente significativa hematopoiética, cardiovascular, hepática, renal, neurológica, psiquiátrica, autoimune, respiratória ou dermatite atópica grave.

### Delineamento do estudo

Este foi um estudo multicêntrico, aberto, prospec-

tivo, para avaliação de resposta clínica após um período de 2 semanas de tratamento com fumarato de rupatadina em pacientes com rinite alérgica perene, moderada a grave. Os pacientes foram selecionados em 13 centros no Brasil durante o período de outubro de 2004 a agosto de 2005, compreendendo as estações de primavera, verão, outono e inverno, ou seja, todas as estações do ano. Alguns pacientes foram avaliados em estados do sul do país, onde as estações do ano são mais delimitadas, com clima temperado. Após os pacientes terem consentido, por escrito, em participar do estudo clínico, preencherem os critérios de inclusão e não apresentarem critérios de exclusão, preencheram os parâmetros basais para análise de eficácia e segurança e receberam o diário de sintomas e o medicamento em estudo. Foram reavaliados após uma semana e novamente após duas semanas, quando o tratamento foi finalizado. Todos os parâmetros foram analisados nas duas visitas de acompanhamento e utilizados para avaliação de eficácia e segurança. Os pacientes foram orientados a utilizar a medicação pela manhã ao acordar e a anotar os sintomas todos os dias pela manhã ao acordar (antes de tomar a medicação) e à noite antes de deitar para dormir.

De acordo com a Declaração de Helsinque, o estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de todos os centros participantes.

#### Avaliação de eficácia

Durante o período de estudo os pacientes graduaram diariamente, os sintomas da rinite (Obstrução nasal, Prurido nasal, Esternutos e Coriza) em escores variando de 0 (sem sintomas) a 3 (Sintomas difíceis de serem tolerados, causando interferência nas atividades diárias, ou no sono). Também foram avaliados os sintomas gerais (Obstrução nasal, Prurido nasal, Esternutos e Coriza) e os sinais (Coloração dos cornetos nasais, Presença de secreção nasal, e intensidade de edema dos cornetos nasais), após 1 e 2 semanas, nas consultas médicas. Estas avaliações dos sinais foram feitas por observação do exame físico otorrinolaringológico por meio de espécilo nasal, com os escores variando de 0 (normal) a 3 (Anêmico/azulado para coloração de cornetos; secreção profusa e drenando para secreção nasal; e presença de congestão impedindo a respiração em uma ou ambas as fossas nasais para edema de cornetos). Cada sinal foi avaliado separadamente, segundo protocolo de escores de sinais e sintomas utilizado anteriormente<sup>3</sup>. Ainda foi analisada a impressão geral do paciente quanto à eficácia clínica, através do preenchimento do diário, pela manhã e à noite.

#### Avaliação de segurança

A avaliação da segurança foi feita por análise descritiva dos eventos adversos observados durante o estudo, com relações causais possível, prováveis ou definidas à

medicação em estudo, conforme a terminologia de reação adversa da Organização Mundial de Saúde (WHO-ART) e a causalidade foi realizada conforme o algoritmo de Kasch-Lasagna. Foram analisados os exames de segurança sistêmica (Hemograma, Creatinina, Bilirrubinas totais, AST e ALT). Também foi analisada a impressão dos investigadores quanto à tolerabilidade do paciente com base em escore preenchido na última consulta, após duas semanas.

#### Análise estatística

Os dados são apresentados em média e desvio padrão, com análise descritiva. Os parâmetros quantitativos foram analisados por análise de variância para números repetidos, ou prova não-paramétrica de Friedman, adotando nível de significância de 0,05 ( $p < 0,05$ ). Os resultados demográficos e características clínicas são analisados na população de intenção de tratamento (ITT), a eficácia é analisada na população que seguiu o protocolo (PP), e a segurança foi analisada na população de intenção de tratamento (ITT).

## RESULTADO

#### Dados demográficos

Um total de 241 pacientes foi avaliado para inclusão. Destes 75 pacientes não foram incluídos. Dos 166 pacientes incluídos (amostra ITT), 27 foram excluídos por não-aderência, abandono, ou violação do protocolo (Figura 1), tendo permanecido no estudo 139 pacientes (amostra PP). Destes, 6 pacientes interromperam o tratamento por gravidez, IVAS e boca seca (Figura 1).

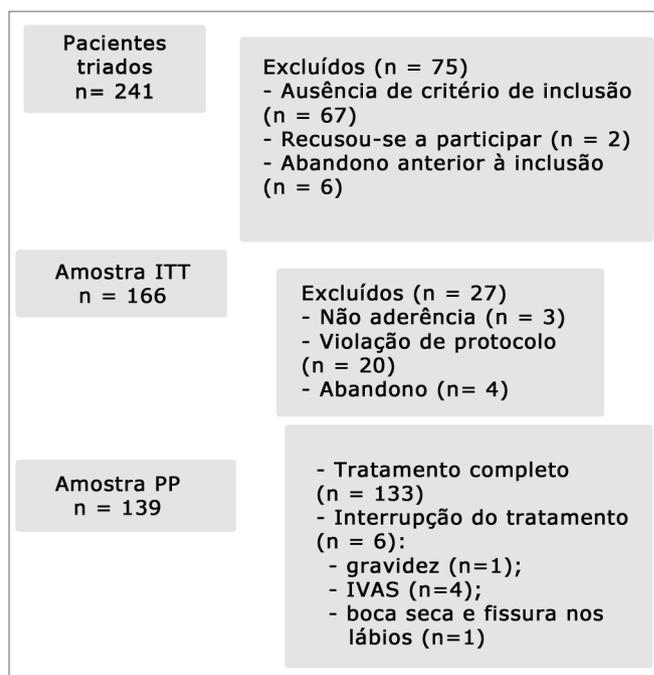


Figura 1. Fluxograma de inclusão e acompanhamento dos pacientes.

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas na linha de base (antes da inclusão dos pacientes) amostra ITT

Rupatadina	n = 166
Sexo - n (%)	
Masculino	61 (36,7)
Feminino	105 (63,3)
Idade (anos) - média ± d.p.	26,4 ± 11,2
Etnia - n (%)	
Branca	109 (65,7)
Preta	22 (13,2)
Parda	33 (19,9)
Amarela	2 (1,2)
Tempo de Rinite Alérgica (anos) - média ± d.p.	11,3 ± 8,7
Escore Total de Intensidade da Rinite Alérgica - média ± d.p.	9,2 ± 1,6
Tabagismo - n (%)	7 (4,2)
Atividade Física (pelo menos 2 vezes/semana) - n (%)	53 (31,9)
Medicação anti-alérgica prévia * - n (%)	105 (63,3)
Doenças concomitantes - n (%)	63 (38,0)
Peso (kg) - média + d.p.	61,9 ± 14,0
Altura (cm) - média ± d.p.	163,7 ± 9,7
Coloração dos Cornetos - n (%)	
Avermelhado / rosa pálido	38 (22,9)
Vermelho / pálido	105 (63,3)
Anêmico / azulado	23 (13,8)
Ausência de Edema nos Cornetos - n (%)	2 (1,2)
Ausência de Secreção nos Cornetos - n (%)	9 (5,4)

\* - Foi referido uso das seguintes medicações antialérgicas prévias: 75 (45,2%) anti-histamínicos, 81 (48,8%) corticosteroides, 3 (1,8%) a-adrenérgicos, 12 (7,2%) associações de corticosteroides e a-adrenérgicos, 1 (0,6%) cromona e 2 (1,2%) imunoterapia.

**Tabela 2.** Evolução dos sinais e sintomas ao longo das duas semanas

Avaliação - média + dp	Período de tratamento		
	Semana 0 (Pré tratamento)	Semana 1	Semana 2
Prurido Nasal	2,19 + 0,7	0,83 + 0,8 *	0,68 + 0,8 * #
Esternutos	2,22 + 0,7	0,66 + 0,8 *	0,50 + 0,7 * #
Coriza	2,18 + 0,7	1,21 + 0,9 *	0,96 + 0,9 * #
Obstrução Nasal	2,07 + 0,7	1,18 + 0,9 *	1,08 + 0,8 *
Escore Total	8,65 + 1,5	3,88 + 2,5 *	3,21 + 2,5 * #
Coloração dos Cornetos	1,89 + 0,6	1,42 + 0,7 *	1,21 + 0,7 *
Edema dos Cornetos	1,93 + 0,6	1,45 + 0,7 *	1,32 + 0,7 *
Secreção nos Cornetos	1,62 + 0,6	0,88 + 0,7 *	0,71 + 0,7 * #

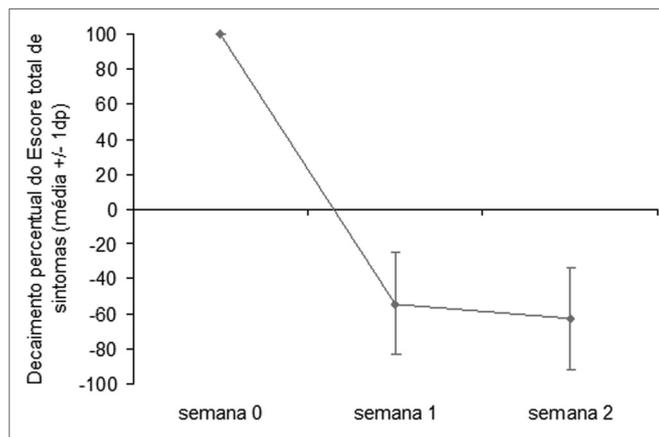
\* p < 0,001 em relação à semana 0 (pré-tratamento); # p < 0,001 em relação à primeira semana de tratamento.

A distribuição geral das características demográficas dos pacientes no momento de inclusão, assim como as características clínicas dos pacientes são apresentadas na Tabela 1.

### Eficácia geral

A avaliação de eficácia foi realizada avaliando-se separadamente, e em conjunto, cada sinal e sintoma de rinite alérgica após 1 e 2 semanas, assim como através do tempo necessário para melhora dos sintomas por meio do diário do paciente.

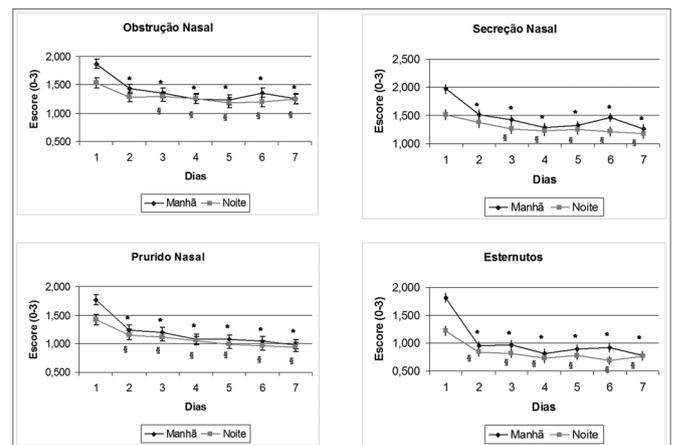
O escore geral de sintomas apresentou uma redução significativa de 8,65 para 3,88 na primeira semana e uma redução adicional para 3,21 na segunda semana ( $p < 0,001$ )



**Gráfico 1.** Decaimento percentual do Escore geral de sintomas ao longo do estudo. Dados expressos em média + erro padrão. Pré tratamento  
\*  $p < 0,05$  em relação ao pré-tratamento, §  $P < 0,05$  em relação à semana 1.

(Gráfico 1). Todos os sintomas, analisados durante as consultas, apresentaram melhora significativa após a primeira semana e apenas a obstrução nasal não teve redução adicional entre a primeira e segunda semana. Já os sinais clínicos nasais apresentaram redução significativa após a primeira semana ( $p < 0,001$ ), mas não houve redução adicional após a segunda semana (Tabela 2).

Na análise dos sintomas feita pelos próprios pacientes (diário de sintomas), todos os sintomas apresentaram melhora significativa já no primeiro dia de tratamento tanto pela manhã, quanto à noite ( $p < 0,001$ ), com exceção da obstrução nasal e secreção nasal, que só melhoraram, no período da noite a partir do segundo dia de tratamento ( $P < 0,001$ ) (Gráfico 2)



**Gráfico 2.** Evolução diária dos sintomas nasais nos primeiros sete dias de tratamento.  
\* -  $p < 0,001$  em comparação período da manhã do dia 1, § -  $p < 0,001$  em comparação período da tarde do dia 1.

**Tabela 3.** Reações adversas observadas durante o estudo

Reações adversas	Semana 1 (n = 162) Núm Pac (%)	Semana 2 (n = 161)
Aumento de apetite	4 (2,5 %)	5 (3,1%)
Aumento da Bilirrubina Indireta	0	2 (1,2%)
Aumento da Bilirrubina Total	0	1 (0,6%)
Boca amarga	1 (0,6%)	0
Boca seca	4 (2,5%)	2 (1,2%)
Boca seca e fissura nos lábios	0	1 (0,6%)
Cefaleia	6 (3,7%)	3 (1,9%)
Constipação intestinal	0	1 (0,6%)
Impotência	0	1 (0,6%)
Náuseas	1 (0,6%)	0
Queimação epigástrica	1 (0,6%)	0
"Rash" cutâneo	1 (0,6%)	0
Sonolência	31 (19,1%)	23 (14,3%)
Tontura	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Vômito	1 (0,6%)	0

## Segurança

Ao final do estudo, foi observada uma frequência geral de eventos adversos de 19,9%, tendo alcançado 27,7% na 1ª semana de tratamento. Dos eventos observados, os que tiveram maior relevância foram a sonolência, o aumento de apetite (3,1%), boca seca (2,5%) e a cefaleia (3,7%). Todos esses eventos diminuíram de frequência ao longo do estudo (Tabela 3).

Quanto à sonolência, 18 pacientes (11,1%) apresentaram sonolência durante todo o período de estudo; 13 pacientes (8,0%) apresentavam sonolência apenas na primeira semana, tendo melhorado na segunda semana e apenas 5 pacientes (3,1%) não apresentavam sonolência na primeira semana e passaram a apresentar na segunda semana. Quanto à intensidade dos sintomas apenas 3 (1,85%) episódios de sonolência foram relatados como severos, comprometendo as atividades diárias, e 14 (8,64%) episódios foram descritos como sendo moderados. Todos os demais eventos foram relatados como leves. Os demais eventos adversos observados e não comentados acima são apresentados na Tabela 3.

## DISCUSSÃO

Este estudo comprova a eficácia da rupatadina no tratamento de pacientes com rinite alérgica persistente após duas semanas de tratamento, reduz os sintomas nasais, melhoram os sinais secundários ao processo inflamatório na mucosa e que estes efeitos persistem, e até melhoram, após duas semanas. Também mostramos que o índice de eventos adversos é relativamente baixo e com pouco significado clínico.

Os estudos com anti-histamínicos normalmente são executados em países onde a presença de rinite sazonal é muito elevada. Contudo, no Brasil, por ser um país tropical, onde as estações do ano não são bem definidas, a prevalência de rinite sazonal é menor, predominando a rinite persistente e a rinite por exposição ocupacional. Esta característica ambiental pode implicar em diferenças fisiopatológicas, com predomínio de resposta inflamatória do tipo Th2, com mediação por citocinas como as eotaxinas, a RANTES e o PAF<sup>9,12</sup>. Desta forma, os anti-histamínicos usuais podem não ser tão eficazes como nos estudos realizados na Europa e Estados Unidos. Por outro lado anti-histamínicos como a Rupatadina, que apresentam efeitos anti-histamínicos e anti-PAF, podem ter uma eficácia muito boa em populações com perfil similar à brasileira<sup>13</sup>. Portanto, o objetivo principal deste estudo foi o de avaliar o grau de eficácia de um anti-histamínico com atividade anti-PAF sem, contudo, comparar com outros tratamentos. Por este motivo o estudo foi delineado para avaliar a resposta ao longo do tempo (2 semanas) sem utilizar um grupo controle.

Do ponto de vista demográfico, a população estudada caracterizou-se por ser de pacientes jovens, com

discreto predomínio do sexo feminino (63,3% mulheres para 36,7% de homens), com diferentes etnias e rinite persistente moderada (escore de sintomas 9,2 de um total de 12). Este perfil de doentes corresponde à distribuição populacional observada nos grandes centros brasileiros, onde foi realizado o estudo<sup>14</sup>.

Classicamente, os anti-histamínicos comuns não apresentam boa resposta clínica no controle de sinais e sintomas como a obstrução nasal, o edema e a hiperemia nasal, caracteristicamente secundários ao processo inflamatório persistente<sup>15</sup>. Neste estudo, demonstrou-se que ao contrário do que se observa com outros anti-histamínicos<sup>16</sup>, a rupatadina foi eficaz no controle de todos os sintomas associados à rinite, com importante redução do escore de sintomas gerais. A melhora foi estatisticamente significativa no efeito de obstrução nasal, inclusive à noite, como encontrado no questionário do paciente. Tal fato demonstra que a rupatadina é efetiva para os sintomas persistentes da rinite alérgica, ou seja, em quadros onde os sintomas persistem por vários meses, como o edema e a congestão nasal. A obstrução nasal alérgica é causada pela inflamação e edema da mucosa, com ingurgitamento dos vasos sinusoidais de capacitância, rinorreia e aumento da produção de muco, sendo um dos sintomas mais relacionados à inflamação crônica da mucosa nasal. Normalmente os anti-histamínicos são considerados menos efetivos contra a obstrução nasal que os outros sintomas da rinite alérgica. Alguns outros anti-histamínicos mais novos foram associados ao alívio da obstrução nasal<sup>16</sup>. Resultados similares foram obtidos em outros estudos com rupatadina, pois é uma droga com potente ação antagonista no receptor da histamina, aliado ao fato de ser atribuído um grande efeito anti-inflamatório *in vitro* a estas drogas<sup>17,18</sup>.

Além de a resposta ter sido eficaz no tratamento da rinite alérgica persistente, este estudo evidenciou outros dois fatores de eficácia, que foram o rápido início de resposta, observado já entre o primeiro e segundo dia de tratamento e a persistência desta melhora ao longo das duas semanas.

Como a resposta dos demais anti-histamínicos não é uniforme nos principais sintomas da rinite alérgica, é comum observar uma resposta parcial ao tratamento, resultando na necessidade de associação de outros medicamentos, ou ainda um tempo maior para controle dos sintomas<sup>19</sup>. Este efeito sobre sinais e sintomas associados à persistência do processo inflamatório nasal pode ser decorrente do efeito anti-PAF associado à rupatadina, como demonstrado em outros estudos<sup>20,21</sup>. Contudo, o delineamento do presente estudo não objetivou a análise do efeito anti-PAF da rupatadina e outros estudos deveriam ser realizados para avaliar a relevância deste efeito em seres humanos.

Neste estudo observamos que houve uma discreta melhora do escore de sintomas entre a primeira e segunda semana, e a manutenção da resposta ao tratamento até o

final do estudo. Apesar da duração do estudo ter sido de apenas duas semanas, a resposta maior na redução dos sintomas ocorreu na primeira semana, pois a medicação teve um efeito rápido e em poucos dias atingiu seu efeito quase total, ou seja, nos primeiros 7 dias. Na segunda metade do estudo, a redução dos sintomas foi menor, pois já estavam bastante reduzidos.

Quanto aos eventos adversos observamos um baixo índice de eventos adversos gerais, sendo que os mais importantes foram relacionados à sonolência, contudo sabemos que a avaliação de sonolência é muito difícil de ser analisada. Isso se deve ao fato da sonolência ser um sintoma muito prevalente na população geral decorrente do ritmo de vida atual. Quando o investigador questiona ativamente o paciente sobre a presença de sonolência, o paciente tende a valorizar mais este sintoma, podendo induzir um índice mais elevado de sonolência do que o realmente relacionado ao medicamento. Por outro lado, é inquestionável que todos os anti-histamínicos apresentam certo grau de sonolência. Devido ao fato de este estudo não ter tido um grupo placebo, será impossível separarmos quanto do índice de sonolência observado foi devido ao medicamento e quanto foi devido a uma supervalorização deste sintoma por parte do paciente em estudo. Contudo, podemos observar que a grande maioria dos pacientes apresentou sintomas leves, que não interferiram sua capacidade de trabalho, nem resultaram e comprometimento social. Adicionalmente, 13 pacientes (8%) melhoraram a sonolência após a primeira semana de uso, permitindo concluirmos que os efeitos da rupatadina sobre o sistema nervoso central são leves, não incidem com grande frequência (+ 10%) e que tendem a melhorar com a utilização, conforme demonstrado, também, em outros estudos internacionais<sup>22</sup>. Nenhum evento adverso cardíaco foi relatado ao longo do estudo, o que é um importante fator relacionado à segurança da rupatadina, uma vez que já foram descritas arritmias cardíacas associadas a outros anti-histamínicos, como a terfenadina.

Todos os demais eventos adversos relacionados ao medicamento apresentaram incidência similar ao observado em outros estudos, inclusive ao observado no grupo placebo destes estudos, dificultando ainda mais a interpretação destes eventos adversos. Contudo, por precaução consideramos os eventos observados como potencialmente relacionados ao medicamento.

## CONCLUSÃO

Devemos ressaltar que como não foi realizado um grupo controle comparativo com outra droga ou com placebo, a avaliação da eficácia fica sujeita a outros fatores, como história natural da doença ou efeito placebo.

Desta forma, podemos concluir que mesmo na população brasileira a rupatadina é eficaz no controle dos sinais e sintomas da rinite alérgica persistente mode-

rada e que seu efeito persiste ao longo de duas semanas. Concluimos, ainda, que a rupatadina em dose terapêutica é segura e apresenta baixos índices de efeitos colaterais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khataev N. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:S147-336.
2. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28(S2):3-10.
3. Mion O, Mello Jr, JF Goto EY Lessa, M, Miniti A. The role of rhinitis in chronic otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:27-31.
4. Shoenwetter WF. Allergic Rhinitis: epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21:1-6.
5. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol*. 1998;112(11):1019-30.
6. Bradding P, Feather IH, Wilson S, Holgate ST, Howarth PH. Cytokine immunoreactivity in seasonal rhinitis: regulation by a topical corticosteroid. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1900-6.
7. Bradding P, Roberts JA, Britten KM, Montefort S, Djukanovic R, Mueller R, et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10:471-80.
8. Silberstein DS. Eosinophil function in health and disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995;19:47-77.
9. Kleinjan A, Dijkstra MD, Boks SS, Severijnen LA, Mulder PG, Fokkens WJ. Increase in IL-8, IL-10, IL-13, and RANTES mRNA levels (in situ hybridization) in the nasal mucosa after nasal allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:441-50.
10. Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Robinson DS, Irani AM, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:170-6.
11. Queral M, Merlos M, Giral M, Puigdemont A. Dual effect of a new compound, rupatadine, on edema induced by platelet-activating factor and histamine in dogs: comparison with anti-histamines and PAF antagonists. *Drug Development Research*. 1996;39:12-8.
12. Evans TW, Rogers DF, Aursudkij B, et al. Inflammatory mediators involved in antigen-induced airway microvascular leakage in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:395-9.
13. Queral M, Brazis P, Merlos M, et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alfa release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1. *Inflamm Res*. 2000;49:355-60.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sin. prelim. censo demogr., Rio de Janeiro, v. 7, p. 1-1 - 5-5, 2000.
15. Broide DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(suppl 2):S65-S71.
16. Salmun LM. Antihistamines in late-phase clinical development for allergic disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11:259-73.
17. Saint-Martin F, Dumur JP, Perez I, et al. A randomized, double blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 mg and 10 mg), a new PAF and H1 receptor specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of season allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14:34-40.
18. Merlos M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;280:114 -21.
19. Baroody FM. Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;185:616-31.
20. Guadanõ EM, Serra-Batles J, Meseguer J, et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy*. 2004;59:766-71.
21. Howarth PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy*. 2000;55:7-16.
22. Bousquet J, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, et al. The ARIA/ EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy*. 2004; 59(suppl 77):S4 -S16.