

Ensaio duplamente cego de cetirizina e loratadina *versus* placebo em doentes portadores de rinite alérgica

CARLOS NUNES, SUSEL LADEIRA

RESUMO

O objectivo deste estudo foi avaliar em ensaio aleatório e duplamente cego a eficácia de 2 anti-histaminicos da nova geração, a cetirizina e a loratadina *versus* placebo em doentes portadores de rinite alérgica. Foi estudado um total de 90 doentes sofrendo de rinite, com grau moderado ou severo, segundo tabela analógica nos graus de 0 a 3 nos sintomas - estornutos, prurido nasal, rinorreia e obstrução nasal - com hipersensibilidade a pelo menos um dos ácaros domésticos e com IgE sérica \geq a 200 U.

O estudo teve a duração de 7 semanas, incluindo uma de pré-tratamento, 4 de tratamento e 2 post-tratamento, tendo decorrido de Setembro 95 a Maio 96.

Durante o período de estudo foi administrado a cada doente 2 gotas de soro fisiológico em cada narina de manhã e à noite. No período de administração de medicação foi dado ao jantar 1 comprimido de placebo ou 10 mg por dia de cetirizina ou 10 mg de loratadina.

A avaliação de 81 doentes (46 do sexo masculino e 35 do sexo feminino) que concluíram o estudo (10 % de abandonos) foi efectuada por rinomanometria anterior e posterior com Rinosoft e por análise do grau de sintomatologia no 1º, 15º, 29º e no 43º dia. Analisou-se também a citologia nasal (eosinófilos) no 1º e no 29º dia.

Utilizou-se na análise estatística o método de Mantel-Haenszel e quando necessário aplicou-se a correcção de Yates.

Consideraram-se 3 possibilidades na avaliação de resultados: 1 - Melhoria, isto é, melhoria significativa com $<20\%$ no total de graus de sintomas comparativo ao 1º dia, redução $\geq 30\%$ da resistência no fluxo nasal e melhoria $\geq 30\%$ no fluxo ventilatório nasal; 2 - Não melhoria; 3 - Agravamento.

Foi verificado que os 2 anti-histaminicos foram significativamente superiores ao placebo e que a cetirizina comparativamente à loratadina *versus* placebo teve melhor desempenho embora não significativo estatisticamente.

PALAVRAS-CHAVE: Rinomanometria, cetirizina, loratadina, rinite alérgica.

ABSTRACT

DOUBLE BLIND STUDY OF CETIRIZINE AND LORATADINE VERSUS PLACEBO IN ALLERGIC RHINITIS

We evaluated in double blind and randomised study the efficacy of 2 anti-histaminic drugs - cetirizine and loratadine versus placebo in patients suffering from allergic rhinitis, with an IgE total over 200 IU.

We studied a total of 90 patients, with moderate or severe degree according a clinical score tabulation.

The study had a duration of 7 weeks, including one of pre-treatment, 4 of treatment and 2 post-treatment (washout).

Drugs were given by oral way at dinner, either placebo or 10 mg of cetirizine or 10 mg of loratadine.

Rhinomanometry, analysis of clinical scores, made the evaluation at 1º, 15º, 29º and 43º day. Also we have performed nasal eosinophils at 1º and 29º day.

As statistic analysis we used the Mantel-Haenszel method and Yates correction.

As results both anti-histaminic were better than placebo. Nevertheless cetirizine compared to loratadine versus placebo had better performance.

KEY-WORDS: *Rhinomanometry, cetirizine, loratadine, allergic rhinitis.*

INTRODUÇÃO

Os indivíduos portadores de rinite alérgica têm, na 1ª fase, habitualmente designada *fase aguda*, predomi-

1. Região de Saúde de Algarve - Portugal

minantemente sintomas relacionados com a libertação de histamina e outros mediadores pré-formados. Trata-se de uma reacção tipo I ou seja mediada pela IgE. Os principais sintomas são, inicialmente, espirros, rinorreia serosa ou sero-mucosa, prurido nasal acompanhado ou não de prurido ocular e/ou faríngeo.

Os sintomas são de tipo perannual, nos portadores de hipersensibilidade aos ácaros ou de tipo sazonal nos portadores de hipersensibilidade a pólenes.

A sintomatologia, na 2ª fase ou mais habitualmente designada como *fase crónica* da rinite alérgica, consta habitualmente de obstrução nasal uni ou bilateral. Pode ainda considerar-se uma fase sub-aguda, onde predominam os estornutos mas a rinorreia torna-se mais mucosa e começa a desenvolver-se obstrução nasal principalmente à noite. Os ciclos nasais começam a ser mais curtos e a obstrução nasal pode ser intermitente (uni ou bilateral), ou muito frequente.

Os anti-histaminicos são muito utilizados por serem úteis sobretudo na fase aguda dos sintomas e, têm tido pouca utilização na fase crónica. Contudo, esta fase é consequência directa daquela e o tratamento adequado da fase aguda traz benefícios para limitar a sintomatologia na fase crónica.

A sensação (subjectiva) de obstrução nasal é de difícil avaliação na prática clínica, excepto nos casos de obstrução grave ou completa. Esta percepção de obstrução, varia de indivíduo para indivíduo e, muitas vezes subjectivamente não está relacionada com o grau de resistência ao fluxo de ar nasal.

Vários métodos têm sido propostos ao longo dos anos, indo da simples observação endoscópica até ao registo simultâneo de pressões e débitos respiratórios.

A resistência nasal pode ser estudada por: 1 - pletismografia corporal, através da diferença de resistências totais entre as cavidades nasais e a boca e 2 - rinomanometria. Esta pode ser estudada pela via **anterior passiva, posterior passiva e a anterior activa.**

Na **anterior passiva**, o indivíduo está em apneia e o ar em fluxo de ar constante é insuflado numa das condutas e é registada a pressão necessária para vencer a resistência;

Na **posterior passiva** é efectuado o registo do fluxo de ar ventilatório espontâneo, num indivíduo a respirar pelo nariz, através de uma máscara facial. A pressão anterior é medida no interior da máscara, enquanto que a pressão posterior é medida por uma sonda na cavidade bucal que é mantida entre os lábios do indivíduo, que se encontram fechados.

De acordo com a metodologia utilizada por Naito¹ e Serrano,² consideramos, assim, que a rinomanometria seria um método útil e complementar para avaliar a eficácia dos anti-histaminicos, que nos propusemos estudar.

A introdução dos designados anti-histaminicos de segunda geração trouxe várias vantagens aos doentes,

principalmente quanto ao rápido início de acção e menor índice de sonolência. Contudo, a avaliação do eventual benefício para os doentes terá de ser avaliada, não somente de forma subjectiva pelo próprio doente mas também por outros métodos, como a rinomanometria.

Propusémo-nos, assim, estudar um grupo de doentes portadores de rinite alérgica. Seleccionámos um total de 90 doentes portadores de rinite alérgica, com as seguintes características :

- possuidores de IgE elevada, isto é, acima de 200 UI (método ELISA);
- possuidores de > 5% de eosinófilos no exsudado nasal;
- possuíssem hipersensibilidade ao dermatophagoides pteronyssinus, ao Dermatophagoides farinae ou a ambos, avaliada pelo método de «teste cutâneo em picada»;
- possuíssem sintomatologia há mais de um ano.

E não foram incluídos no estudo os portadores de:

- desvio significativo do septo nasal, que fosse reconhecido radiologicamente
- de pólipos nasais
- de sinusite maxilar, uni ou bilateral

O trabalho decorreu nos meses de Outubro e Novembro, períodos em que existem as condições de calor e humidade na nossa área propícia ao desenvolvimento de ácaros.

METODOLOGIA

O nosso estudo decorreu durante 7 semanas. Na primeira semana ou de pré-tratamento, em que não havia medicação, efectuou-se :

- 1 - rinodebitomanometria para definição de «linha basal»;
- 2 - contagem de eosinófilos no exsudado nasal;
- 3 - o registo de sintomas pelo doente em cartão apropriado;
- 4 - contagem de eosinófilos no exsudado nasal ao 1º dia.

Durante todo o período do estudo os doentes preenchiam um quadro de registo de sintomas e na primeira semana não utilizavam qualquer tipo de medicação anti-alérgica oral ou tópica. Os sintomas registados foram num total de 4 parâmetros, estornutos, rinorreia, prurido nasal e/ou ocular e obstrução nasal. Os sintomas eram graduados (em «pontos») de 0 (sem queixas), 1 (queixas ligeiras), 2 (queixas moderadas) e 3 (queixas severas).

Foram seleccionados os doentes cujo total de «pontos» em sintomas era superior a 50% do máximo de «pontos» previsto (7 (dias) x 4 (parâmetros) x 3 (graus) = 84) ou

seja, foram admitidos no estudo os doentes que tinham tido mais de 42 «pontos».

Na primeira semana procedeu-se a uma rinodebitomanometria anterior activa em todos os doentes de forma a definir a linha base do fluxo e da resistência nasal de cada um dos doentes para posterior comparação, quando na avaliação final. Eram efectuadas cinco provas, alternando a narina esquerda e direita e usando o método de máscara. Era considerada a melhor das cinco provas para efeitos de registo. O programa informático obrigava a incluir, sempre e, antes de qualquer prova o registo da idade, peso e altura dos doentes.

No período de estudo, ou seja nas 4 semanas seguintes, houve administração, via oral, durante 1 vez ao dia (ao deitar) em ensaio duplamente cego de 10mg de cetirizina ou de 10mg de loratadina ou 500mg de lactose como placebo. Todos os doentes neste período receberam apenas como tratamento local 2 a 4 gotas de soro fisiológico de manhã e ao deitar. Na sexta e sétima semanas houve «washout». A avaliação final dos doentes foi efectuada no 43º dia, no entanto foi efectuada também e no decurso do estudo rinodebitomanometria anterior activa ao 1º, 15º, 29º dias. Considerou-se 1º dia, o dia em que era iniciada a medicação.

Foi efectuada contagem de eosinófilos nos exsudado nasal ao 1º, 15º e 29º dias. Como método de recolha, foi utilizado um cotonete de algodão que após secagem e colocação em lâmina, era corado com 12 gotas de Grünwald (corante para neutrófilos) e 30 segundos depois com 6 gotas de corante de Giemsa (eosinófilos). Após 30 a 40 segundos o excesso de corante era retirado com água e seguidamente era analisado em microscópio.

O total de doentes que concluiu o estudo foi de 81. Tivemos 9 doentes (10%) que não concluíram o estudo, sendo 7 por causas logísticas (horários e impossibilidade de se deslocarem com a frequência programada às consultas e outros 2 doentes em que as causas de abandono foram desconhecidas.

A escolha dos doentes para inclusão num dos três grupos, foi efectuada de modo randomizado, através da geração de uma sucessão de números aleatórios.

A média de idades, sexo e tipo de medicação pode analisar-se no quadro I. Como se pode verificar os grupos eram homogéneos, quanto ao tipo de medicação recebida (26 receberam placebo, 28 cetirizina e 27 loratadina), sexo e idade ($p < 0.01$).

A rinodebitomanometria, ou seja o estudo do fluxo e resistência nasal via anterior, foi efectuada por um rinomanómetro Multispiro com software Rinosoft ligado a PC. Os valores dos registos foram efectuados em cm/H_2 .³

Durante o período de estudo os doentes não tomaram qualquer outra medicação, que pudesse de algum modo, interferir com a avaliação.

Quadro I - Material.

	Placebo	Ceterizina	Loratadina
Doentes	26	28	27
Idade	16-62 $\bar{X}=31.5(2.2)$	18-67 $\bar{X}=34.7(3.1)$	19-65 $\bar{X}=32.8(2.9)$
M	15	16	15
Sexo			
F	11	12	12

Como método estatístico utilizou-se o de Mantel-Haenszel com a correcção de Yates, sempre que fosse aconselhado. Foi considerado significativo quando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Foram consideradas 3 possibilidades nos resultados ao 29º dia (quadro II) :

Quadro II - Avaliação.

1 - Aumento	\Rightarrow 30% dos valores do fluxo nasal pela rinomanometria
2 - Redução	\Rightarrow 30% da resistência nasal pela rinomanometria
3 - Redução	\Rightarrow 20% no total de score de sintomas no 29º dia
3 graus	Melhoria = verificação de pelo menos 2 dos itens Não melhoria = verificação apenas de 1 dos itens Agravamento = agravamento de 1 dos itens

1 - Melhoria, se houvesse ocorrido pelo menos 2 das condições seguintes

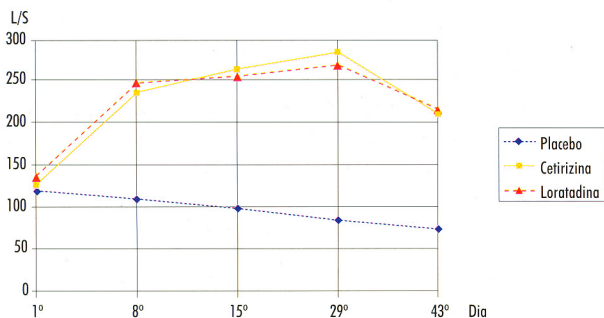
- 1.1 - Aumento dos valores de fluxo basal $>30\%$
- 1.2 - Redução na resistência nasal $>30\%$
- 1.3 - Redução de 20% no total de «pontos» nos sintomas

2 - Não melhoria, se apenas tivesse havido apenas uma das condições do ponto 1.

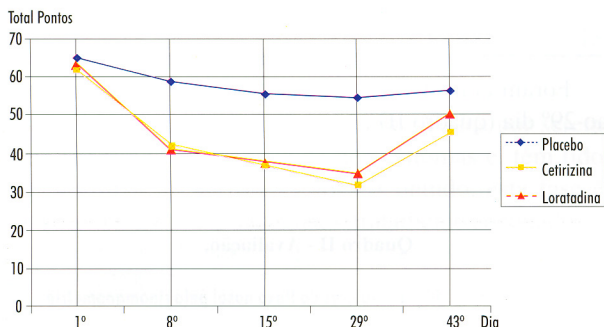
3 - Agravamento, se tivesse havido, quer redução do fluxo nasal ou aumento da resistência, quer não redução da sintomatologia.

Tendo como objectivo analisar a actuação das substâncias activas após o período de «washout» de 2 semanas, procedeu-se no 43º dia a uma rinomanometria anterior activa a todos os doentes e verificou-se que os doentes que tinham recebido quer cetirizina quer loratadina voltaram a ter níveis de fluxo e de resistência nasal semelhantes aos valores basais (quadro III). Também a análise do total de «pontos» de sintomas ao 43º dia aproximava-se dos iniciais, o que comprova a eficácia clínica de ambas as substâncias activas (quadro IV).

Quadro III - Avaliação Rinomanometria.



Quadro IV - Avaliação do Score de Sintomas.



AVALIAÇÃO

Ao 29º dia analisaram-se as diferenças na contagem de eosinófilos e verificou-se que a cetirizina e a loratadina tiveram resultados significativos ($p < 0.05$) comparadas com placebo (quadro V).

Quadro V
Citologia Nasal
<5% Eosinófilos

	29º Dia		
	Placebo	Ceterizina	Loratadina
Melhoria	6	16	14
Não melhoria	20	12	13

← $p < 0.05$
← $p < 0.05$
← NS

A análise dos sintomas, também foi efectuada ao 29º (quadro VI), tendo-se verificado que os doentes que receberam cetirizina reduziram os sintomas globalmente em 33,2%, os do grupo da loratadina reduziram 29,4% e os que receberam placebo apenas tiveram uma redução de 5,2%. Estes dados são significativos ($p < 0.01$) comparando

os fármacos activos e o placebo, havendo, contudo, um melhor desempenho da cetirizina em relação à loratadina se comparadas isoladamente com o placebo ($p < 0.01$) para a cetirizina/placebo e de $p < 0.05$ para a loratadina/placebo), embora não significativo estatisticamente ($\chi = 6.17$).

Quadro VI - Resultados.

	29º Dia		
	Placebo	Ceterizina	Loratadina
Melhoria	7/26	20/28	16/27
Não melhoria	16/26	7/28	8/27
Agravamento	3/26	1/28	3/27

DISCUSSÃO

Verificou-se neste estudo, duplamente cego, tal como em outros trabalhos com uma metodologia semelhante,^{4,8} um boa eficácia dos 2 anti-histaminicos na melhoria da sintomatologia habitual dos doentes portadores de rinite alérgica.

A melhoria dos sintomas comparativamente ao placebo foi muito boa, quer subjectivamente pelos doentes quer de forma objectiva com a metodologia ora utilizada.

A utilização da rinodebitomanometria veio revelar que os anti-histaminicos de nova geração também são úteis na fase crónica de sintomatologia, apesar deste tipo de medicamentos não estar habitualmente indicada para a fase tardia, ou seja a fase obstrutiva, nestes doentes.⁵

Pensa-se que o uso diário e prolongado de anti-histaminicos, exerçam através da diminuição de libertação contínua dos mediadores pré-formados⁶ e/ou por possuírem alguma actividade nos mediadores neo-formados,⁶ para além de excelente actividade na fase aguda da rinite alérgica, já suficientemente reconhecida, uma acção benéfica na fase sub-aguda e crónica, em que começa a predominar clinicamente a obstrução nasal. Esta actividade foi demonstrada por Horak⁷ quando comparou anti-histaminicos de nova geração com placebo em ensaio duplamente cego e utilizou para além de um método de «score» de sintomas uma avaliação do fluxo e resistência nasal através da rinomanometria.

Foi por nós observado, tal como Meltzer,⁸ um melhor desempenho da cetirizina que a loratadina versus placebo, embora sem significado estatístico a $p < 0.05$.

Poderemos concluir que a utilização diária de anti-histaminicos por períodos longos, se bem tolerado pelos doentes será útil, considerando que os doentes na fase aguda ficarão protegidos da habitual sintomatologia e prevenirão ou adiarão a fase crónica da rinite alérgica e as suas habituais complicações sintomatológicas (mal estar,

cansaço, cefaleias, perturbações do sono, etc.) ou infecciosas (adenoidites e otites nas crianças, sinusites nos adultos, etc.)

BIBLIOGRAFIA

1. Naito K; Iwata S; Ohoka E; Kondo Y; Takeuchi M. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1993; 250 (4): 249-52.
2. Serrano E; Didier A; Snoussi K; Dilem S; Pessey JJ; Lacoemm Y. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1993; 110 (2): 92-7.
3. Schumacher MJ. Rhinomanometry. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Apr; 83 (4): 711-18.
4. Braunstein G; Malaquin F; Fajac I; Melac M; Frossard N. Inhibition of histamine-induced nasal obstruction by cetirizine in allergic rhinitis. *Br J Clin Pharmacol.* 1992 Apr; 33(4): 445-8.
5. Simons F. E. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy-Asthma Proc.* 1996 Jul-Aug; 17(4):185-9.
6. Simons FE. Evolution of H1 receptor antagonist treatment. *Ann Allergy.* 1993 Sep; 71 (3):282-7.
7. Horak F; Toth J, Jager S; Berger U. *Allergy.* 1993 May; 48 (4):226-9.
8. Meltzer EO; Weiler JM; Widlitz MD. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Feb; 97 (2): 617-26.



ANAFILAXIA

XXVIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Alergología e Inmunología Clínica



Granada, 28 y 29 Mayo 1999

COMITÉ ORGANIZADOR:

Coordinadora:

Dr.ª Virginia Reguera Parra

Vocales:

Dr. Francisco Anguita Anguita
Dr.ª Hortensia Calderón Moreno
Dr.ª M.ª del Mar Escribano Rodríguez
Dr. José Luis Justicia Ruano
Dr.ª M.ª Angeles Lara Jiménez
Dr.ª Soledad Terrados Cepeda

Comité Científico:

Dr. José Manuel Barceló Muñoz
Dr.ª M.ª Angeles Lara Jiménez
Dr.ª Carmen Moreno Aguilar

Secretaría Técnica: BIAL - ARISTEGUI

Avda. Luis de Morales, 32
Edificio FORUM, planta 3.ª, M6d. 25
Teléf.: 95 453 26 12
Fax: 95 453 27 21
41018 SEVILLA