



Montelucaste como monoterapia para asma e rinite alérgica persistentes *

Montelukast as monotherapy for persistent asthma and allergic rhinitis

Gustavo F. Wandalsen¹, Michelle Coppini¹, Lara A. Castro²
Fabiana H. Silva², Maria de Fátima Moya², Neusa F. Wandalsen³

Resumo

Objetivo: avaliar a ação do montelucaste (MK), como monoterapia, no controle da rinite alérgica e da asma persistente em crianças e adolescentes.

Métodos: Foram incluídos no estudo 31 pacientes com idade entre 4 e 14 anos, com diagnóstico de rinite alérgica persistente e asma persistente (leve ou moderada), teste cutâneo positivo a pelo menos um aeroalérgeno comum, sem uso de corticosteróide tópico por 30 dias e sistêmico por 15 dias. Neste estudo aberto, não controlado, os participantes receberam MK (4 ou 5 mg/dia) por doze semanas. Em avaliações mensais, foram registrados: número de crises de asma, de dias com tosse, idas a serviços de emergência, uso de medicação de resgate, escore de sintomas nasais, pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN; pré e pós-descongestionante), pico de fluxo expiratório (PFE; pré e pós-broncodilatador).

Resultados: vinte e sete (87%) pacientes completaram o estudo. Em relação ao mês pré-tratamento houve, ao final do tratamento: redução significante no escore de todos os sintomas nasais, aumento dos valores de PFIN pré e pós-descongestionante; diminuição significante do número de crises (média: 1,9 vs 0,6), de visitas ao pronto-socorro (1,3 vs 0,2) e de todos os outros parâmetros clínicos de asma. Houve, ainda, aumento significante dos valores de PFE pós-broncodilatador (234 L/s vs 249 L/s).

Conclusões: o MK mostrou-se capaz de controlar, concomitantemente, os sintomas de rinite alérgica e de asma. O uso de MK melhorou de forma objetiva a função nasal e pulmonar dos pacientes.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(2):94-99 montelucaste, asma, rinite alérgica, crianças

Introdução

A asma e a rinite alérgica são doenças com alta prevalência e elevada morbidade entre crianças e adolescentes em nosso meio^{1,2}. Essas doenças compartilham diversas características epidemiológicas, fisiopatológicas e clínicas, sendo cada vez mais freqüente a descrição de fatores comuns e da interligação entre elas, embasando a teoria segundo a qual elas consistem em uma mesma doença da via aérea³.

Abstract

Objective: to evaluate the action of montelukast (MK), as monotherapy, in the control of persistence allergic rhinitis and asthma in children and adolescents.

Methods: thirty one patients were included in the study, all of them aged between four and 14 years-old, with diagnosis of persistent allergic rhinitis and persistent asthma (mild or moderate), with positive skin prick-test for at least one usual inhaled allergen and without use of topic steroids for 30 days and systemic steroids for 15 days. In this open and not placebo-controlled study, all patients received MK (4 or 5 mg/day) for 12 weeks. In monthly evaluations the following outcomes were recorded: number of exacerbations, days with cough, visits to emergency units, use of rescue medication, nasal symptoms score, nasal peak inspiratory flow (PFIN; pre and post decongestant) and expiratory peak flow (PFE; pre and post bronchodilator).

Results: twenty seven (87%) patients finished the study. Comparing to the beginning, at the end of the study there was significant decrease in all nasal symptoms score and increase in pre and post decongestant PFIN. There was also significant decrease in the number of asthma exacerbations (mean: 1,9 vs 0,6), visits to emergency units (1,3 vs 0,2) and in all other clinical asthma outcomes. Post bronchodilator PFE increased significantly (234L/s vs 249L/s).

Conclusions: MK was effective in the concomitant control of asthma and allergic rhinitis symptoms. There was significant improve in objective nasal and pulmonary function in the studied patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(2):94-99 montelukast, asthma, allergic rhinitis, children

Apesar da disponibilidade de drogas altamente eficazes, o tratamento da asma e da rinite alérgica ainda persiste como um grande desafio médico, sendo o sub-tratamento muito comum. Entre as possíveis causas do sub-tratamento dessas doenças estão a dificuldade de acesso aos serviços médicos, o alto custo dos medicamentos, fobias associadas a algumas drogas e a dificuldade de manter a aderência em tratamentos de longo prazo. Além disso, a necessidade da associação de diferentes drogas, com distin-

1. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) e Professor Colaborador
2. Especializandas em Alergologia
3. Professora Assistente Doutora

Instituição em que o estudo esta relacionado: Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC

Artigo submetido em 22.03.2006, aceito em 27.04.2006.

* O laboratório Merck Sharp & Dohme forneceu a medicação para o estudo, sem ter qualquer outra participação no planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados do estudo.

tos dispositivos de aplicação, dificulta ainda mais a adesão ao tratamento, principalmente nos pacientes que necessitam tratar as duas doenças concomitantemente.

Os leucotrienos cisteínicos (LT) são importantes mediadores envolvidos na fisiopatologia da asma e da rinite alérgica. Esses mediadores possuem potente ação broncoconstritora e pró-inflamatória, sendo capazes de aumentar a permeabilidade vascular e recrutar células inflamatórias. Já foi documentado o achado de elevados níveis de LT no lavado bronco-alveolar⁴ e no escarro induzido⁵ de asmáticos, em relação a controles, e após provocação específica⁶ e com exercício⁷. Pacientes com rinite alérgica também apresentam aumento desses mediadores inflamatórios, na secreção nasal, em comparação com controles e após provocação local^{8,9}. O montelucaste (MK) é o único representante dos antagonistas dos receptores de LT liberado para uso em crianças a partir dos seis meses de vida. Esses medicamentos, inicialmente desenvolvidos para o tratamento da asma, já demonstraram ação efetiva no controle dos sintomas da rinite alérgica¹⁰. Desta forma, há, pela primeira vez, a possibilidade de tratamento concomitante dessas duas doenças com uma mesma medicação, segura e de simples administração.

O objetivo deste estudo foi avaliar a ação do MK, como monoterapia, no controle dos sintomas de crianças e adolescentes com rinite alérgica e asma persistentes.

Métodos

Pacientes

Entre setembro de 2003 e março de 2005, crianças e adolescentes matriculados em ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC, com diagnóstico de asma e rinite alérgica, foram convidados a participar do estudo. Todos deveriam ter entre quatro e quatorze anos de idade, diagnóstico de asma persistente leve ou moderada, de acordo com o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma¹¹, e de rinite alérgica persistente moderada-grave de acordo com a iniciativa ARIA³. Deveriam, ainda, apresentar teste cutâneo positivo (diâmetro médio da pápula ≥ 3 mm) a pelo menos um alérgeno inalado de bateria padrão (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, mistura de fungos, epitélio de cão e gato), não estar em uso de corticosteróide inalado e nasal por um período mínimo de 30 dias, sem uso de corticosteróide sistêmico e sem história de infecção respiratória nos últimos 15 dias. Foram excluídos aqueles que apresentavam defeito anatômico nasal significativo e doenças crônicas concomitantes.

Desenho do estudo

Trata-se de estudo aberto e não controlado por placebo, onde todos os participantes receberam MK em dose única diária noturna (4mg - quatro e cinco anos; 5mg - seis a quatorze anos) por doze semanas. Os pacientes foram orientados a utilizar somente a medicação fornecida e, se necessário, medicação de resgate (fenoterol inalado e prednisona oral). Os pacientes foram avaliados mensalmente durante o estudo e orientados a preencher um diário de sintomas. Ao início do estudo e nas visitas subsequentes os seguintes dados foram registrados: número de crises de asma, de dias com tosse, de idas a serviços de emergência, uso de medicação de resgate, presença de sintomas aos exercícios físicos, escore de sintomas nasais (prurido, espirros, coriza e obstrução [escala de 0 a 3]) e oculares (lacrimejamento e prurido [escala de 0 a 3]) e presença de eventos adversos. Pico de fluxo expiratório (PFE) e pico de fluxo inspira-tório nasal (PFIN) também foram mensurados em todas as visitas, nos adolescentes e nas crianças capazes de realizar tais procedimentos. PFE foi medido em triplicata (Clement-Clarke) antes e 15 minutos após adminis-

tração de salbutamol (200mcg com espaçador [Flumax]), sendo registrado o maior valor respectivo. PFIN também foi avaliado em triplicata (Clement-Clarke), acoplado à máscara facial, pré e dez minutos após aplicação de descongestionante nasal (nafazolina, três gotas por narina), com registro do maior valor respectivo.

Análise dos dados

Para o estudo das variáveis numéricas, empregou-se um modelo linear misto para dados longitudinais¹². As variáveis categóricas foram tratadas com um modelo de análise não paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas¹³. Fixou-se em 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e foi obtido o consentimento informado de todos os participantes e/ou de seus responsáveis.

Resultados

Dos 31 pacientes incluídos, 27 (87%) completaram o estudo, sendo que dois perderam seguimento, um foi retirado do estudo por piora da asma e outro por apresentar evento adverso.

A mediana da idade, dos que completaram o estudo, foi de sete anos. Oito pacientes receberam 4mg/dia de MK e dezoito 5mg/dia. Dezesete (63%) foram capazes de realizar PFE e PFIN adequadamente.

A tolerabilidade da medicação foi considerada boa ou excelente por 25 pacientes. Um paciente apresentou sonolência e perda de apetite sendo retirado do estudo. Houve, ainda, relato de epigastralgia por um paciente e cefaléia por outro, ambos de intensidade leve e curta duração, sem necessidade de medicação sintomática.

Após o uso de MK, houve melhora significativa do escore de todos os sintomas nasais, assim como do escore total de sintomas. As medidas basais, ao ingresso no estudo, relativas a prurido, espirros e obstrução nasal foram significativamente maiores que as registradas após um, dois e três meses de tratamento. As medidas basais relativas à coriza foram significativamente maiores que as registradas com dois e três meses de tratamento (figura 1). No início do estudo, 88,8% dos pacientes relatavam obstrução nasal moderada ou grave, enquanto que 44,4% relatavam ao final do tratamento (figura 2). Não houve diferenças significativas no escore de sintomas oculares (lacrimejamento e prurido) com o uso de MK. Os valores de PFIN pré-descongestionante nasal, ao final do terceiro mês de tratamento foram significativamente maiores que os valores ao ingresso (média: $74,7 \pm 23,0$ vs $92,4 \pm 20,9$ L/min). Os valores de PFIN, pós-descongestionante nasal, mensurados no segundo e terceiro mês de tratamento foram significativamente maiores que os iniciais (média: $108,3 \pm 23,4$; $106,5 \pm 22,3$ vs $92,4 \pm 20,9$). A evolução dos valores médios de PFIN está demonstrada na figura 3.

Os sintomas de asma diminuíram significativamente após o primeiro mês de tratamento com MK e permaneceram menores durante os outros dois meses (figura 4). Comparando o mês pré-tratamento com o último em uso de MK, houve diminuição significativa do número de crises (média: 1,9 vs 0,6), de visitas ao pronto-socorro (1,3 vs 0,2), de dias de uso de broncodilatador (7,7 vs 1,8), de dias de uso de corticosteróide oral (2,4 vs 0,5) e de dias com tosse (12,6 vs 2,3). O número de pacientes que relataram sintomas (tosse e/ou dispnéia) aos exercícios diminuiu progressivamente com o tratamento, variando de 22 (81%) ao ingresso, para 17 (63%) no primeiro mês, 12 (44%) no segundo e 10 (37%) ao final. Os valores basais de PFE não variaram significativamente ao longo do tratamento, mas os valores pós-broncodilatador aumentaram significativamente após o primeiro mês (tabela 1).

Discussão

O presente estudo avalia de forma pioneira, no nosso meio, a ação de uma única droga, o MK, no controle dos sintomas de asma persistente e rinite alérgica persistente em crianças e adolescentes. Pudemos documentar que o

MK é capaz de, isoladamente, controlar os sintomas dessas duas doenças na maioria dos pacientes avaliados. O emprego de uma única droga, administrada por via oral e apenas uma vez ao dia, simplifica, em muito, o tratamento desses pacientes e acreditamos que aumente consideravelmente a aderência ao tratamento.

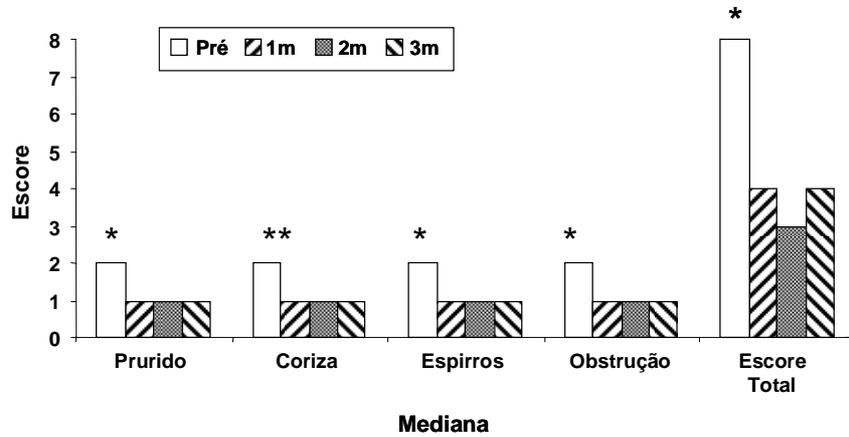


Figura 1 - Escore de sintomas de rinite (escala: 0 a 3) nas avaliações mensais.
 * p < 0,05: valor inicial vs 1m, 2m, 3m
 ** p < 0,05: valor inicial vs 2m, 3m

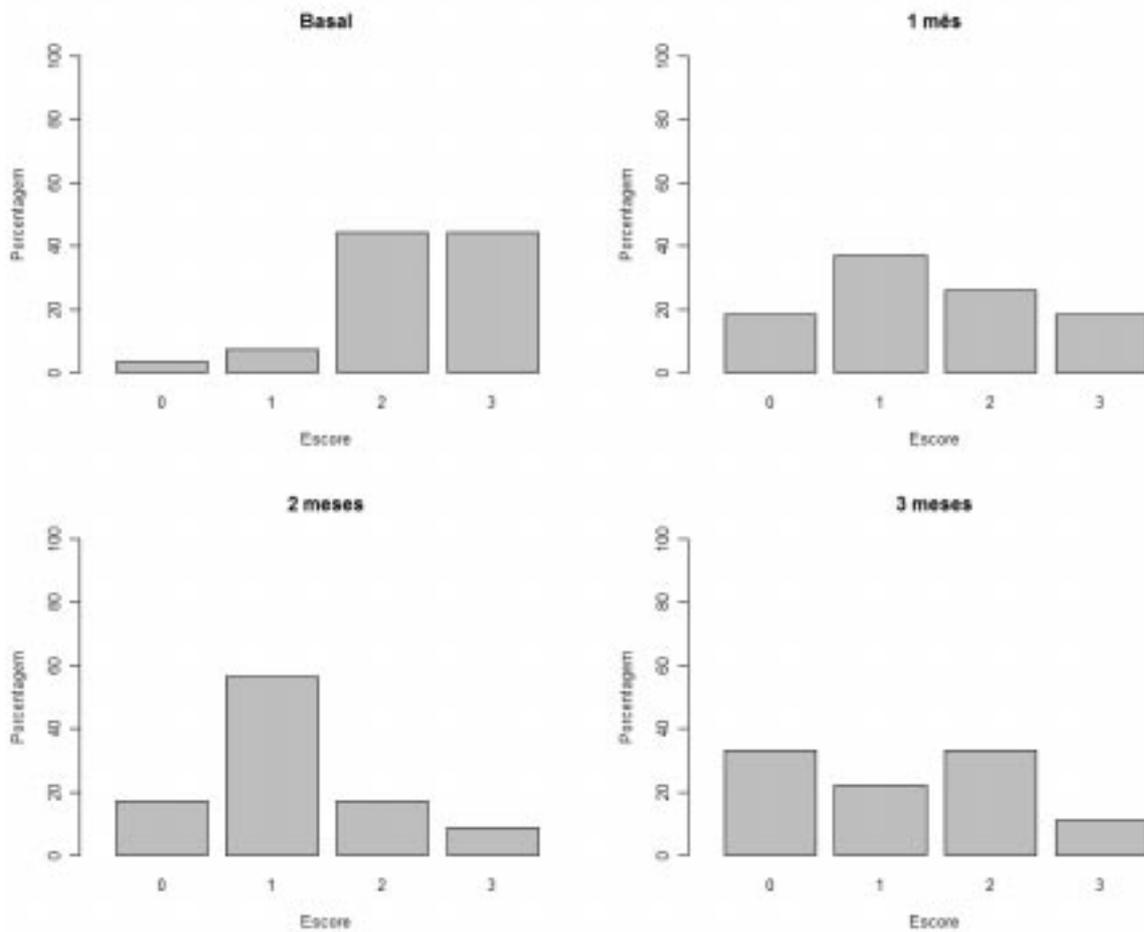


Figura 2 - Escore de obstrução nasal nas quatro avaliações – distribuição por notas.

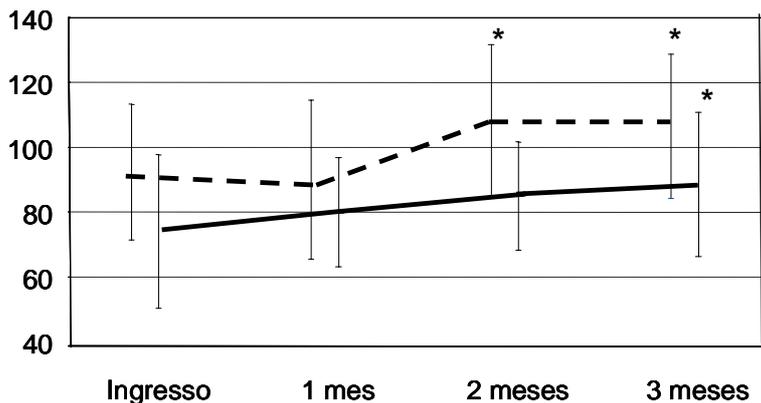


Figura 3 - Valores de pico de fluxo inspiratório nasal (média e desvio padrão; L/seg) antes (linha cheia) e após (linha tracejada) descongestionante.
* p < 0,05 em relação ao ingresso

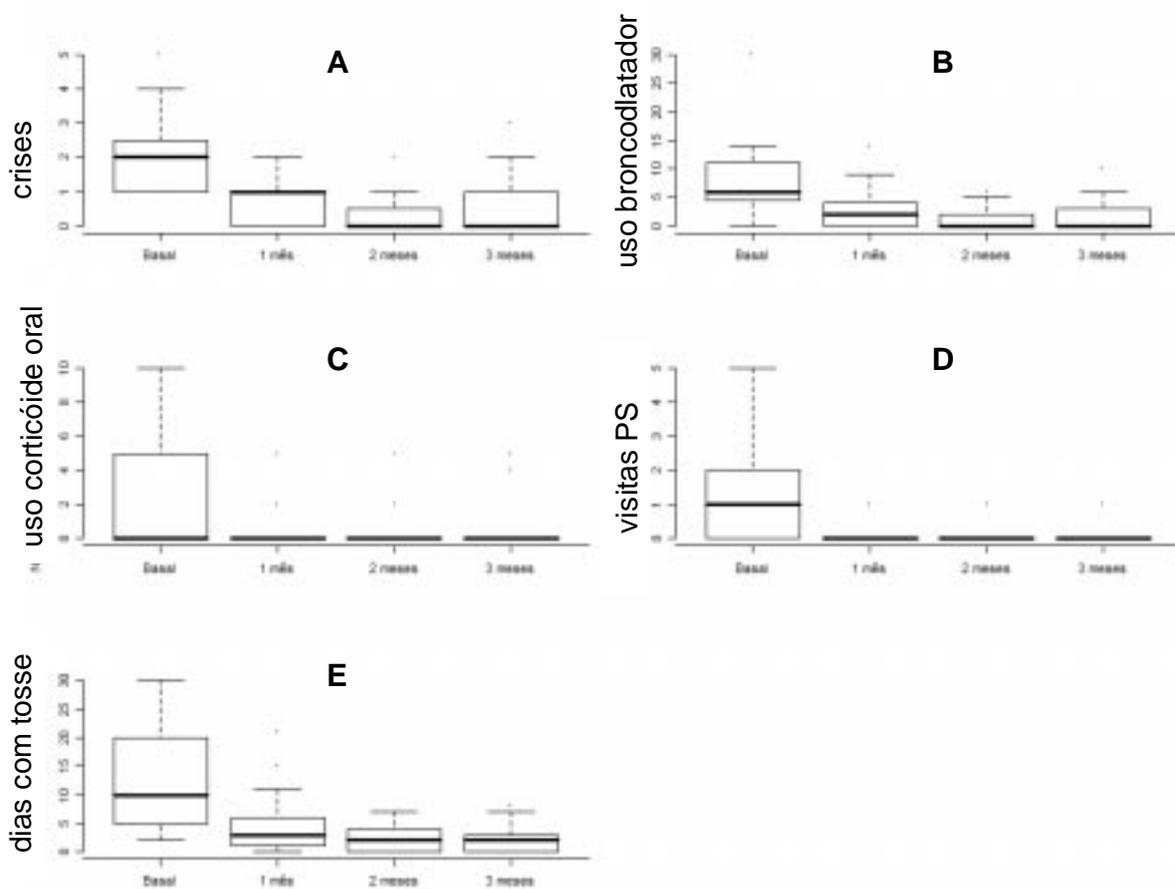


Figura 4 - Variáveis relacionadas à asma registradas no estudo, sendo: A= número de crises; B= número de dias de uso de broncodilatador; C= número de dias de uso de corticosteróide oral; D= número de visitas a serviços de urgência; E= número de dias com tosse.

Tabela 1: Valores de pico de fluxo expiratório (L/seg), média e desvio padrão (), dos pacientes ao ingresso e após um, dois e três meses de tratamento com montelucaste.

	Ingresso	1 mês	2 meses	3 meses
Pré broncodilatador	198 (53)	213 (51)	204 (39)	208 (38)
Pós broncodilatador	222 (53)	236 (47) *	235 (47) *	238 (41) *

* p < 0,05 em comparação com ingresso

O controle dos sintomas de asma era esperado, uma vez que o MK já é empregado de forma rotineira no tratamento de crianças e adolescentes com asma persistente leve, como opção ao uso de corticosteróide inalado¹¹. Assim como nós, outros autores já relataram diminuição dos sintomas, da necessidade de medicação de resgate e de idas a serviços de urgência após introdução do MK, semelhantes às observadas com baixas doses de corticosteróides inalado¹⁴⁻¹⁶. No presente estudo, tais achados foram observados precocemente, no primeiro mês de acompanhamento, e persistiram durante todo o estudo (Figura 4). Os valores basais de PFE, entretanto, não se modificaram durante todo o estudo, com melhora significativa apenas dos valores após broncodilatador. Tal fato pode ser devido ao pequeno grupo de pacientes estudados, à baixa sensibilidade desse método¹⁷ e a suas limitações na mensuração da via aérea de pequeno calibre¹⁸. Vários autores sugerem, entretanto, que os valores de função pulmonar após uso de broncodilatador são mais indicados para monitoramento do tratamento da asma por apresentarem menor variabilidade ao longo do tempo e serem menos sujeitos a flutuações circadianas e do tônus da via aérea¹⁹.

O MK foi recentemente liberado para uso na rinite alérgica e, até o momento, são poucos os estudos que avaliaram essa droga em crianças com rinite persistente. A maior parte dos estudos publicados que empregaram o MK na rinite alérgica, avaliaram adultos com rinite sazonal. Nesses pacientes o MK demonstrou efeito superior ao do placebo, semelhante ao dos antihistamínicos e inferior ao dos corticosteróides intranasais¹⁰.

Em crianças com rinite alérgica persistente, Lotufo et al compararam o efeito do MK ao de 400mcg de beclometasona intranasal, por dois meses. Encontraram melhora do escore clínico nos dois grupos, em relação aos valores iniciais, sem diferenças entre os dois esquemas de tratamento²⁰. Chen et al também avaliaram crianças com rinite alérgica persistente e encontraram ação semelhante entre MK e cetirizina em relação ao escore de sintomas, à porcentagem de eosinófilos na secreção nasal, às avaliações de qualidade de vida e resistência nasal. O grupo tratado com cetirizina apresentou melhor controle do prurido nasal, enquanto que o grupo com MK apresentou melhor qualidade do sono noturno²¹.

Não há consenso, ainda, sobre o exato papel do MK no tratamento de crianças com rinite alérgica. Por sua ação antiinflamatória, essa droga parece atuar melhor na obstrução nasal que na coriza e espirros, sintomas mais relacionados à histamina²². A ação na obstrução nasal, entretanto, é extremamente interessante, visto que esse é o principal sintoma de crianças com rinite persistente, capaz de determinar maior prejuízo na qualidade de vida e maior número de complicações^{3,23}. Além disso, não há alternativas efetivas aos corticosteróides intranasais, na melhora da congestão nasal, sendo muito discreta a ação dos antihistamínicos nesse sintoma^{3,24}. No presente estudo, 88% dos pacientes avaliados apresentavam obstrução nasal moderada ou grave (escore 2 ou 3), havendo nítida melhora após os três meses de tratamento com MK (Figura 2). A avaliação objetiva da função nasal também demonstrou melhora da obstrução nasal com aumento significativo do PFIN pré e pós-descongestionante nasal, ao final do tratamento. O PFIN constitui uma boa alternativa, rápida e barata, para o monitoramento da função nasal²⁵. Esta técnica já demonstrou ser reprodutível e com boa correlação com outras técnicas de avaliação da função nasal como a rinometria acústica e a rinomanometria^{26,27}, adicionando informações qualitativamente diferentes das obtidas por escores de sintomas²⁶.

Além de compartilharem semelhanças fisiopatológicas e epidemiológicas, atualmente há claras evidências de que a presença de rinite alérgica é fator de risco para asma de

maior gravidade²⁸ e de que seu tratamento diminui significativamente o número de hospitalizações e de idas a serviços de emergência por exacerbações de asma²⁹. Os resultados de um grande ensaio clínico em asmáticos, comparando o uso isolado de altas doses de budesonida inalada com doses mais baixas associadas ao MK, demonstraram, no grupo com rinite alérgica concomitante, maior incremento da função pulmonar com o tratamento combinado com MK³⁰. Os autores concluíram que tal achado provavelmente foi devido ao melhor controle da inflamação nasal e dos sintomas de rinite alérgica. Desta forma, o tratamento concomitante da rinite alérgica, nos pacientes avaliados neste estudo, deve ter contribuído para os bons resultados encontrados nos sintomas de asma e na função pulmonar.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou que o MK foi efetivo, como monoterapia, no controle dos sintomas de rinite alérgica e asma, em crianças e adolescentes com sintomas persistentes, com melhora significativa em parâmetros objetivos de função pulmonar e nasal. O tratamento com MK foi bem tolerado pela maioria dos pacientes, apresentando pequeno índice de eventos adversos. Desta forma, o MK mostrou ser uma boa opção terapêutica para pacientes que apresentem sintomas concomitantes de asma e rinite alérgica.

Referências

- Camelo-Nunes I, Wandalsen G, Mello K, Naspitz C, Solé D. Prevalência de asma e sintomas relacionados entre escolares de São Paulo, Brasil: 1996 a 1999. *Rev bras. alerg. imunopatol* 2001;24:77-89.
- Solé D, Camelo-Nunes I, Vana A, Yamada E, Werneck F, Solano de Freitas L, et al. Prevalence of rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergol et Immunopathol* 2004;32:7-12.
- Bousquet J, The ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108:S147-334.
- Wenzel S, Larsen G, Jonhston K, Voelkel N, Westcott J. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:112-119.
- Pavord I, Ward R, Woltmann G, Wardlaw A, Sheller J, Dworski R. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1905-1909.
- Macfarlane A, Dworski R, Sheller J, Pavord I, Kay A, Barnes N. Sputum cysteinyl leukotrienes increase 24 hours after allergen inhalation in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1553-1558.
- Broide D, Eisman S, Ramsdell J, Fergusson P, Schwartz L, Wasserman S. Airway levels of mast cell-derived mediators in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:563-568.
- Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:16-22.
- Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1021-1031.
- Wilson A, O'Byrne P, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-344.
- III Consenso Brasileiro no manejo da asma. *J Pneumol* 2002; 28:S1-28.
- Diggle P, Liang K, Zeger S. *Analysis of longitudinal data*, 1ª ed, Oxford: Clarendon Press, 1994.
- Brunner E, Langer F. Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. *Biometrical Journal* 2000;42:663-675.
- Israel E, Chervinsky P, Friedman B, Van Bavel J, Skalky C, Ghannam A, et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:847-854.
- Garcia M, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi C, Polos P. Montelukast, compared to fluticasone, for control of asthma among 6 to 14 year-old patients with mild persistent asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116:360-369.

16. Zeiger R, Szefer S, Phillips B, Schatz M, Martinez F, Chinchilli V, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:45-52.
17. Klein R, Fritz G, Yeung A, McQuaid E, Mansell A. Spirometric patterns in childhood asthma: peak flow compared with other indices. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:372-379.
18. Goldberg S, Springer C, Avital A, Godfrey S, Bar-Yishay E. Can peak expiratory flow measurements estimate small airway function in asthmatic children? *Chest* 2001;120:482-488.
19. Szefer S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson F. The childhood asthma management program research group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-1063.
20. Lotufo J, Vieira S, Ejzenberg B, Okay Y. Montelucaste versus beclometasona no tratamento da rinite alérgica da criança e do adolescente. *Pediatrics (São Paulo)* 2002;24:105-111.
21. Chen S-T, Lu K-H, Sun H-L, Chang W-T, Lue K-H, Chou M-C. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2 – 6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:49-54.
22. Nathan R. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:182-191.
23. Juniper E, Stahl E, Doty R, Simons F, Allen D, Howarth P. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S390-413.
24. Van-Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G, Durham S, et al. Consensus statement of allergic rhinitis: EAACI position paper. *Allergy* 2000;55:116-134.
25. Nathan R, Eccles R, Howarth P, Steinvag S, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S442-459.
26. Starling-Schawanz R, Peake H, Salome C, Toelle B, Ng K, Marks G, et al. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis. *Allergy* 2005;60:795-8000.
27. Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautianen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology* 2003;41:65-68.
28. Solé D, Camelo-Nunes I, Wandalsen G, Mello K, Naspitz C. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-125.
29. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown W, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
30. Price D, Swern A, Tozzi C, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006;61:737-742.

Correspondência:
Gustavo F. Wandalsen
Av Piassanguaba 1390, apto 71
04060-002 - São Paulo - SP
Fone: 0XX-11-5078.8840
Email: gfwandalsen@uol.com.br