



# Rinite Alérgica e poluição atmosférica: nova evidência clínica com cloridrato de fexofenadina 180 mg

Margarita Murrieta-Aguttes, MD, e Marina Volonte DVM

A exposição a poluentes atmosféricos e as alterações climáticas são fatores que contribuem para aumentar a prevalência e a exacerbação dos sintomas de rinite alérgica (RA). A fexofenadina 180 mg tem-se mostrado eficaz no alívio dos sintomas de RA induzidos pelos pólenes e agravados pela poluição atmosférica num ensaio clínico aleatorizado controlado (ensaio FEXPOLSAR) utilizando um modelo de desafio de alérgeno controlado, reconhecido e validado de RA.

**E**m todo o mundo, entre 10 e 30% da população é afetada por rinite alérgica (RA) [1]. A prevalência de RA confirmada em adultos na Europa varia entre 17% e 28,5% [2].

A rinite alérgica é uma inflamação da mucosa nasal em resposta a alérgenos transportados pelo ar, como pólenes ou ácaros da poeira doméstica. Os sintomas principais incluem espirros, prurido nasal, obstrução nasal, rinorreia com secreção límpida e outros sintomas não-nasais, como olhos vermelhos, lacrimejantes e com prurido. Nas últimas décadas, a poluição atmosférica tem estado associada a um aumento da incidência de RA em todo o mundo. As partículas de escape dos motores a diesel (PED) são um componente essencial dos poluentes do ar. Podem interagir com alérgenos e agravar a reação alérgica [3]. As partículas PED infiltram-se nas células epiteliais das vias aéreas, induzindo inflamação e citotoxicidade [4]. Além disso, tem-se observado que a interação de PED com alérgenos pode aumentar as respostas induzidas por alérgenos até 50 vezes mais do que os alérgenos sozinhos [5].

## Nova evidência com fexofenadina em sintomas de RA agravados por PED

A fexofenadina HCl é um antagonista seletivo do recetor H1 da histamina de segunda geração, não-sedativo, indicado para o tratamento sintomático da RA sazonal e da urticária idiopática crónica. A sua longa semivida permite uma ingestão uma vez por dia [6]. É comercializada em cerca de 100 países do mundo, sendo a dose aprovada na Europa de 120 mg ou 180 mg.

Recentemente Ellis et al. [7] publicaram os resultados do primeiro grande estudo (FEXPOLSAR/NCT03664882) para demonstrar o efeito benéfico da fexofenadina na diminuição dos sintomas de RA agravados pelos poluentes do ar. Tratou-se de um ensaio da fase 3, aleatorizado, duplo cego, sequencial, prospetivo, que usou um modelo de desafio de alérgeno controlado, reconhecido e validado de RA em que a exposição ao alérgeno é controlada e os sintomas podem ser monitorizados continuamente [7, 8].

O objetivo principal do estudo foi demonstrar o agravamento dos sintomas de RA causados por PED.

O segundo objetivo principal foi avaliar a eficácia da fexofenadina HCl 180 mg no alívio dos sintomas agravados pela presença de PED.

O ensaio foi realizado fora da estação dos pólenes em três períodos, numa unidade de exposição ambiental. No primeiro período do estudo um total de 257 adultos foram expostos a pólen de ambrósia e, após 2 semanas de interrupção, foram novamente expostos a pólen de ambrósia e a PED. No período de tratamento do ensaio, 251 participantes restantes foram expostos de novo a pólen de ambrósia e PED e aleatorizados para receber fexofenadina HCl 180 mg como dose única (n=126) ou placebo (n=125).

Os seus sintomas de rinite alérgica (ou seja, rinorreia, espirros, prurido nasal, congestão nasal) foram registados durante até 12 horas. Os indicadores (endpoints) primários foram a área sob a curva (AUC) do TNSS (valor total de sintomas nasais:

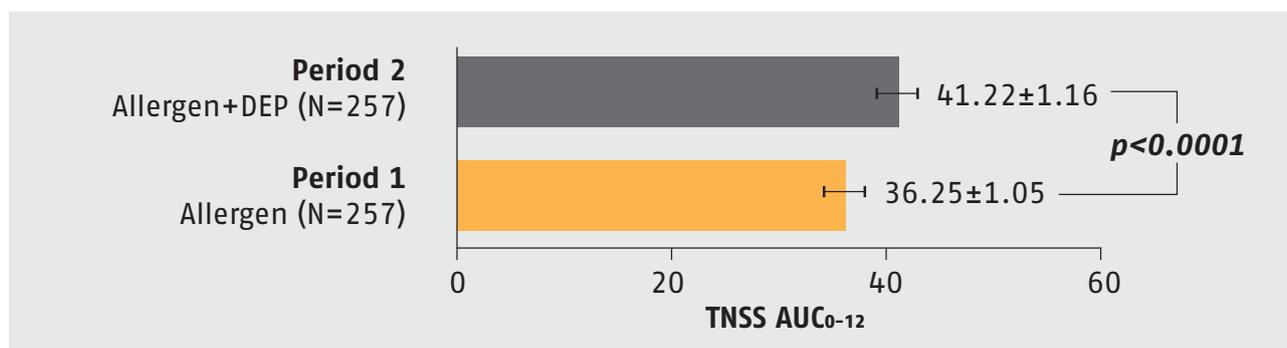


Fig. 1. Os sintomas de rinite alérgica devido a pólen da ambrósia foram muito mais intensos com a presença simultânea de PED. Adaptado de Ellis et al., 2021 [7].

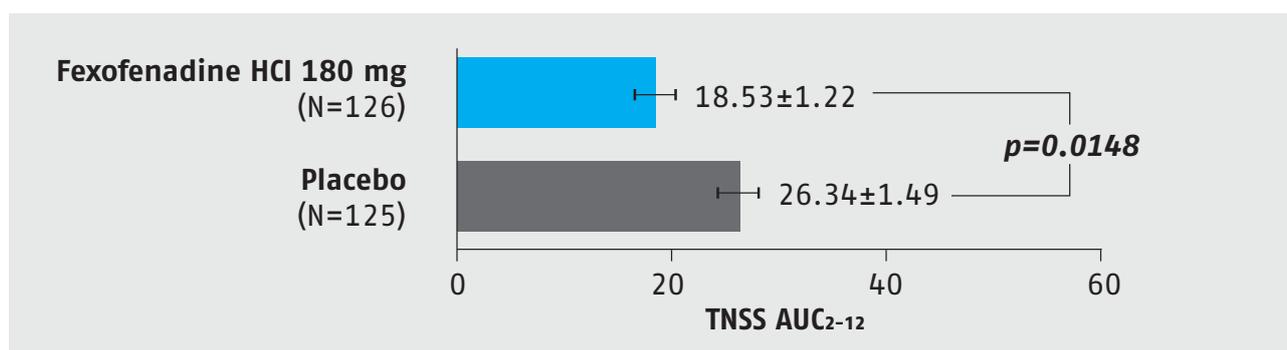


Fig. 2. O grupo de fexofenadina mostrou muito menos sintomas de rinite alérgica do que o grupo do placebo após a exposição a alérgenos com a presença simultânea de PED. Adaptado de Ellis et al., 2021 [7].

soma de rinorreia, espirros, prurido nasal) desde basal até doze horas (AUC<sub>0-12</sub>) em períodos 1 e 2, e de duas a doze horas (AUC<sub>2-12</sub>) no período de tratamento 3.

Considerando os dois primeiros períodos do ensaio, foi observado um aumento significativo em TNSS AUC em participantes expostos ao pólen da ambrósia (alérgeno) e PED quando comparados com os que estiveram expostos apenas ao pólen da ambrósia (Fig. 1,  $p < 0,0001$ ). No terceiro período do estudo, a fexofenadina HCl 180 mg diminuiu de modo significativo os sintomas de RA agravados pelo poluente do ar quando comparada com pacientes que tomaram placebo ( $p = 0,0148$ ) (Fig. 2). A redução percentual média dos sintomas quando comparada com o placebo e relacionada com os sintomas individuais foi a seguinte: espirros (39,2%), rinorreia (28,8%), olhos lacrimejantes (27,5%), nariz entupido e olhos vermelhos ou com ardor (24,8%), prurido nasal e ocular (23,0%), prurido nos ouvidos, palato ou garganta (18,6%).

## Resumo

Quem sofre de rinite alérgica pretende um rápido alívio dos sintomas com o restabelecimento da sua vida diária e produtividade profissional habitual. Os anti-histamínicos orais não-sedativos de segunda geração são recomendados para o tratamento de RA [9]. Tem sido observado um rápido início da ação na melhoria dos sintomas SAR com a administração de fexofenadina HCl uma vez por dia [10].

Poluentes de ar como PED podem agravar os sintomas de RA [5]. A fexofenadina HCl 180 mg evidenciou uma

melhoria dos sintomas de SAR agravados por PED. Os espirros diminuíram de modo significativo, o que durante a pandemia de COVID-19 é importante para quem sofre de RA, porque os primeiros sintomas ligeiros de COVID-19 podem ser confundidos com ou co-ocorrentes com RA e, porque a febre dos fenó não controlada pode aumentar o risco de disseminação viral [11].

## Bibliografia

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST et al. WAO White Book on Allergy: Update 2013: WAO; 2013.
2. Brozek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950–8.
3. Naclerio R, Ansotegui IJ, Bousquet J et al. et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants. World Allergy Organization Journal 2020;13:100106; <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100106>.
4. Li N, Nel AE. The cellular impacts of diesel exhaust particles: beyond inflammation and death. Eur Respir J. 2006;27(4):667–8; doi: 10.1183/09031936.06.00025006.
5. Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. JACI. 2005;115(2):221–8; quiz 9; doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.047.
6. Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, et al. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. Int Arch Allergy Immunol 2011;156:1–15.
7. Ellis AK, Murrieta-Aguttes M, Furey S, Carlsten C. Effect of fexofenadine hydrochloride on allergic rhinitis aggravated by air pollutants. ERJ Open Research 2021;7(2):00806-2020; doi: 10.1183/23120541.00806-2020.

8. Ellis AK, Steacy LM, Hobsbawn B, et al. Clinical validation of controlled grass pollen challenge in the Environmental Exposure Unit (EEU). *All Asth Clin Immunol* 2015;11:5. <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0071-3>.
9. Brozec JL, Bousquet J, Baena-Cagnani AE, et al. 2010 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):466–76. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
10. Day JH, Briscoe MP, A Welsh A, et al. Onset of action, efficacy, and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(6):533–40. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63062-1.
11. Scadding GK, Hellings P W, Bachert C, et al. Allergic respiratory disease care in the COVID-19 era: A EUFOREA statement. *World Allergy Organization Journal* 2020;13:100124, <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100124>.

Conflito de interesses: M. Volonte e M. Murrieta-Aguttes são funcionárias da Sanofi.

Divulgação: texto e publicação médica financiados por Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

### Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 20.07.2021

Data de aprovação: 05.10.2021

Data de publicação: 29.11.2021