



Eficácia e segurança da fexofenadina em crianças com rinite alérgica

Margarita Murrieta-Aguttes, MD, Mohamed Amessou, PhD, MBA, Michele Lheritier-Barrand, MD, Marina Volonte, DVM

A rinite alérgica é a doença crônica não-diagnosticada mais comum em crianças, afetando negativamente o sono, o desempenho escolar e as atividades de lazer. Os corticosteroides intranasais e os anti-histamínicos orais são os tratamentos de primeira linha. A primeira geração de anti-histamínicos orais costuma ser usada em crianças devido ao seu custo mais baixo, não obstante a elevada frequência de eventos adversos, como os efeitos gerais a nível cognitivo e psicomotor, passíveis de aumentar a carga de rinite alérgica. Uma avaliação recente realizada por Meltzer et al. salientou que os anti-histamínicos da segunda geração são eficazes e bem tolerados em crianças com rinite alérgica e têm uma classificação superior aos anti-histamínicos da primeira geração.

Apesar de passar frequentemente despercebida, a rinite alérgica (AR) tem uma prevalência de até 40% em crianças, e aparentemente tem tendência a aumentar. Além disso, a AR não tratada predispõe as crianças a asma e a outras doenças crônicas [1]. Os sintomas moderados a graves da AR, como o aumento de espirros, secreção mucosa, prurido e congestão nasais, muitas vezes acompanhados de sintomas oculares, podem ser problemáticos ao afetar negativamente o sono, o desempenho escolar, as atividades de lazer e ao aumentar o absentismo [2].

Os corticosteroides intranasais e os anti-histamínicos orais são os tratamentos farmacológicos de primeira linha para a AR, sendo estes últimos muitas vezes os preferidos em crianças devido à facilidade de administração [2]. Os anti-histamínicos da primeira geração são eficazes contra muitos sintomas da AR, mas devido à fraca seletividade para os recetores de histamina H_1 e à penetração através da barreira hematoencefálica (BBB) apresentam efeitos indesejáveis sedativos, cardiovasculares e/ou anticolinérgicos [3].

Sobretudo em crianças com AR, isto costuma resultar em fadiga durante o dia, irritabilidade, cansaço, falta de atenção, memória a curto prazo reduzida e problemas comportamentais, afetando significativamente a aprendizagem e as atividades sociais. Não é mesmo recomendada a sua administração à noite devido ao efeito de ressaca na manhã seguinte [4], como salientado por Meltzer et al. numa avaliação recente, que comparava a eficácia e a

segurança dos anti-histamínicos da primeira e da segunda geração em crianças com AR [5].

No cérebro, a histamina regula o comportamento sono/vigília através da ligação a quatro recetores distintos de histamina (H) acoplados à proteína G. Daí que os antagonistas dos recetores da histamina (anti-histamínicos) usados para tratar os sintomas da AR possam causar sonolência. É por isso que a sonolência excessiva seja frequentemente, e de forma generalizada, um efeito indesejável dos anti-histamínicos [6] a partir da primeira geração [5]. A fexofenadina é um antagonista altamente seletivo do recetor de H_1 , não sedativo da segunda geração, que não atravessa a BBB, pelo que não se pode ligar aos recetores de H_1 no sistema nervoso central [7]. As doses recomendadas de fexofenadina demonstraram eficácia e segurança em diversos ensaios clínicos [5]. Além disso, verificou-se um alívio dos sintomas oculares da conjuntivite alérgica ocorrida concomitantemente com a AR, mitigando o impacto adverso da AR na qualidade de vida.

Os perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos da fexofenadina traduzem-se na ausência de efeitos sedativos e na falta de dificuldades de concentração, memória ou desempenho em todo o intervalo de dosagem aprovado (Tab. 1). Além disso, a fexofenadina não está associada a desempenhos objetivos ou subjetivos ou a dificuldades cognitivas/académicas. Observando as interações fármaco/fármaco, a coadministração de eritromicina ou cetoconazol com fexofenadina resulta em aumentos nas concentrações

Evid Self Med 2023;3:230007 | <https://doi.org/10.52778/efsm.23.0007>

Empresa/Correspondência: Margarita Murrieta-Aguttes, MD, Sanofi, CHC Science Hub, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France (margarita.murrieta-aguttes@sanofi.com); Mohamed Amessou, PhD, MBA, Sanofi, CHC Science Hub, Gentilly, France; Michele Lheritier-Barrand, MD, Sanofi, CHC Science Hub, Gentilly, France; Sanofi, Marina Volonte, DVM, CHC Scientific Affairs, Milano, Italy

Tab. 1. Efeitos indesejáveis dos anti-histamínicos da primeira e da segunda gerações. Adaptado com a permissão de [5].

	Categoria de anti-histamínicos	
	Primeira geração	Segunda geração
Sistema nervoso central	Agitação, confusão, distonia, discinesia, alucinações, cefaleia, dificuldades de coordenação, aprendizagem, memória, funções psicomotoras e sensorimotoras e sedação	Variável (como sedação com cetirizina) Efeitos indesejáveis mínimos ou inexistentes com fexofenadina
Sistema cardiovascular	Taquicardia sinusal dependente da dose, taquicardia reflexa, prolongamento do período refratário atrial e arritmia supraventricular	Sem efeitos indesejáveis
Dose elevada tóxica	Se não forem tratados, os efeitos indesejáveis graves no SNC e cardíacos podem causar a morte	Não foram comunicados efeitos indesejáveis graves ou mortes

de plasma de fexofenadina; no entanto, estes aumentos permanecem dentro das margens de segurança oferecidas pela vasta janela terapêutica da fexofenadina sem nenhum efeito no intervalo QT [8]. Além disso, a fexofenadina não tem efeitos relacionados com a dose no intervalo QT corrigido (QTc) com segurança cardiovascular bem estabelecida em doentes pediátricos e adultos, mesmo quando usada em doses superiores às recomendadas. No geral, a fexofenadina é bem tolerada e mostra um bom perfil de segurança em crianças com AR dos 6 meses aos 11 anos de idade e mais.

Um estudo internacional não intervencional, incluindo 4581 crianças entre os 2 e os 12 anos de idade, descobriu que a fexofenadina estava associada a uma maior satisfação com o tratamento relativamente à eficácia, à tolerabilidade e ao impacto no sono e no desempenho escolar em comparação com a maioria dos restantes anti-histamínicos [9].

Concluindo, o anti-histamínico fexofenadina da segunda geração combina eficácia no tratamento da AR, incluindo sintomas oculares concomitantes, com tolerabilidade e segurança superiores em comparação com os compostos da primeira geração, e não apresenta efeitos sedativos.

Bibliografia

- Zhang Y, Lan F, Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis. *Allergy* 2021;76:3383–9.
- Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:721–67.
- Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf* 2001;24:119–47.
- Jáuregui I, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis and school performance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):32–9.
- Meltzer EO, Rosario NA, Van Bever H, Lucio L. Fexofenadine: review of safety, efficacy and unmet needs in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021;17:113.
- Miller DB, O'Callaghan JP. The pharmacology of wakefulness. *Metabolism* 2006;55:S13–S19.
- Tashiro M, et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H₁-receptor occupancy using ¹¹C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol* 2004;44(8):890–900. doi: 0.1177/0091270004267590.
- Mansfield LE. Fexofenadine in pediatrics: oral tablet and suspension formulations. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):329–37. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.2.329>.
- Ferrer M, Morais-Almeida M, Guizova M, Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine: an international, non-interventional, retrospective study. *Clin Drug Investig* 2010;30:15–34.

Conflito de interesses: Todos os autores são empregados da Sanofi.

Divulgação: Texto e publicação médica financiados por Sanofi.

Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 04.02.2022

Data de aprovação: 06.12.2022

Data de publicação: 29.01.2023