



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial[☆]



Gustavo F. Wandalsen^a, Carolina Miranda^{b,c}, Luis Felipe Ensina^{a,d}, Flavio Sano^e, Roberto Bleul Amazonas^{f,g,h}, Joyce Macedo da Silvaⁱ e Dirceu Solé^{a,*}

^a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Escola Paulista de Medicina (EPM), Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Escola Paulista de Medicina (EPM), Departamento de Ginecologia, São Paulo, SP, Brasil

^c Fundação de Apoio à Escola Paulista de Medicina (FAP), São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade de Santo Amaro (Unisa), Clínica Médica, São Paulo, SP, Brasil

^e Hospital Nipo-Brasileiro, Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

^f Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

^g Fundação Getúlio Vargas, MBA em Marketing, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^h Grupo NC Farma, São Paulo, SP, Brasil

ⁱ Grupo NC Farma, Pesquisa Clínica e Farmacovigilância, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 6 de junho de 2016; aceito em 14 de agosto de 2016

Disponível na Internet em 31 de maio de 2017

KEYWORDS

Allergic rhinitis;
Desloratadine;
Dexchlorpheniramine;

Abstract

Introduction: A combination of antihistamines and oral corticosteroids is often used to treat acute symptoms of allergic rhinitis.

Objective: To evaluate safety and efficacy of desloratadine plus prednisolone in the treatment of acute symptoms of children (2–12 years) with allergic rhinitis, and to compare it to dexchlorpheniramine plus betamethasone.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.08.009>

[☆] Como citar este artigo: Wandalsen GF, Miranda C, Ensina LF, Sano F, Amazonas RB, Silva JM, et al. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:633–9.

* Autor para correspondência.

E-mail: dirceu.sole@unifesp.br (D. Solé).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Prednisolone;
Betamethasone

Methods: Children with moderate/severe persistent allergic rhinitis and symptomatic (nasal symptoms score [0–12] ≥ 6) were allocated in a double-blind, randomized fashion to receive dexchlorpheniramine plus betamethasone ($n=105$; three daily doses) or desloratadine plus prednisolone ($n=105$; single dose followed by two of placebo) for 7 days. At the beginning and end of the evaluation, the following were obtained: nasal symptoms score, extra nasal symptoms score, peak nasal inspiratory flow, blood biochemistry, and electrocardiogram. Ninety-six children of the dexchlorpheniramine plus betamethasone group and 98 of the desloratadine plus prednisolone group completed the protocol.

Results: The two groups were similar regarding initial and final nasal symptoms scores, extra nasal symptoms scores and peak nasal inspiratory flow. A drop of 76.4% and 79.1% for nasal symptoms score, 86.0% and 79.2% for extra nasal symptoms score, as well as an increase of 25.2% and 24.3% for peak nasal inspiratory flow occurred for those treated with desloratadine plus prednisolone and dexchlorpheniramine plus betamethasone, respectively. There were no significant changes in blood chemistry. Sinus tachycardia was the most frequent electrocardiogram change, but with no clinical significance. Drowsiness was reported significantly more often among those of dexchlorpheniramine plus betamethasone group ($17.14\% \times 8.57\%$, respectively).

Conclusion: The desloratadine plus prednisolone combination was able to effectively control acute symptoms of rhinitis in children, improving symptoms and nasal function. Compared to the dexchlorpheniramine plus betamethasone combination, it showed similar clinical action, but with a lower incidence of adverse events and higher dosing convenience.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Rinite alérgica;
Desloratadina;
Dexclorfeniramina;
Prednisolona;
Betametasona

Associação entre desloratadina e prednisolona no tratamento de crianças com sintomas agudos de rinite alérgica: ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado

Resumo

Introdução: A associação entre anti-histamínicos e corticosteroides orais é frequentemente empregada no tratamento de sintomas agudos de rinite alérgica.

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia da associação desloratadina + prednisolona no tratamento de sintomas agudos de crianças (2–12 anos) com rinite alérgica e compará-las com as da associação dexclorfeniramina + betametasona.

Método: Crianças com rinite alérgica persistente moderada/grave e sintomáticas (escore de sintomas nasais [0–12] ≥ 6) foram alocadas de modo duplo-cego e randômico para receber dexclorfeniramina + betametasona ($n=105$; três doses diárias) ou desloratadina + prednisolona ($n=105$; dose única seguida por duas de placebo) por 7 dias. No início e no fim da avaliação foram obtidos: escore de sintomas nasais, escore de sintomas extranasais, pico de fluxo inspiratório nasal, bioquímica sanguínea e eletrocardiograma. Do total, 96 crianças do grupo dexclorfeniramina + betametasona e 98 do grupo desloratadina + prednisolona concluíram o protocolo.

Resultados: Os dois grupos foram iguais com relação ao escore de sintomas nasais, escore de sintomas extranasais e pico de fluxo inspiratório nasal iniciais e finais. Observou-se queda de 76,4% e 79,1% nos escores para escore de sintomas nasais, de 86,0% e 79,2% para escore de sintomas extranasais, assim como incremento de 25,2% e de 24,3% para o pico de fluxo inspiratório nasal para os grupos desloratadina + prednisolona e dexclorfeniramina + betametasona, respectivamente. Não houve alterações significativas da bioquímica sanguínea. Taquicardia sinusal foi a alteração do eletrocardiograma mais encontrada, mas sem significância clínica. Sonolência foi significativamente mais referida entre os tratados com dexclorfeniramina + betametasona do que entre os desloratadina + prednisolona ($8,57\% \times 17,14\%$, respectivamente).

Conclusão: A associação desloratadina + prednisolona foi capaz de controlar efetivamente os sintomas agudos de rinite em crianças, melhorou sintomas e a função nasal. Na comparação com a associação dexclorfeniramina + betametasona, demonstrou ação clínica semelhante, mas com menor incidência de eventos adversos e maior comodidade posológica.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A iniciativa ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) recomenda que o tratamento da rinite alérgica (RA) seja escalonado, segundo a gravidade e a persistência da doença.¹

Em linhas gerais, os anti-histamínicos H1 (anti-H1) têm sido considerados medicamentos de primeira linha no tratamento da RA por atuar de forma significativa sobre os espirros, prurido e rinorreia e de modo menos importante sobre a obstrução nasal. Por apresentar menor frequência de efeitos adversos (sedação, ação anticolinérgica entre outros) e maior comodidade posológica (dose única diária), os anti-H1 de segunda geração têm sido os mais recomendados.¹ Entre os vários disponíveis em nosso meio destacam-se: fexofenadina, desloratadina, ebastina, levocetirizina, rupatadina e mais recentemente a bilastina.

A desloratadina (descarboetoxiloratadina), metabólito primário da loratadina, é um antagonista seletivo de receptores H1 de segunda geração. Tem meia-vida de 27 horas, sua absorção não é afetada por alimentos, seu metabolismo e sua eliminação não são alterados pela idade, etnia e pelo gênero² e também não sofre interferência da administração conjunta de antibióticos macrolídeos, cetoconazol e ciclosporina.³ Em estudos em pacientes com RA a desloratadina mostrou-se efetiva no controle de sintomas nasais e extranasais, mesmo após dose única.⁴⁻⁶

Já os corticosteroides (CE) sistêmicos, em geral, são usados quando os sintomas não são controlados com medidas ambientais ou tópicas ou nos casos mais intensos com comprometimento de vias aéreas ou grande morbidade associada.¹ Comparado com o CE tópico nasal, o sistêmico apresenta a vantagem de alcançar todas as porções do nariz e dos seios paranasais, mesmo em participantes com congestão nasal intensa e pólipos nasais.⁷

Embora a associação anti-H1 e CE oral não seja preconizada pela ARIA no tratamento da RA, o seu uso tem ocorrido de modo significativo. Auditoria sobre vendas (unidades) de produtos farmacêuticos em 2015 revelou que a associação entre dextroclorfeniramina e betametasona é responsável por 34,79% das vendas de produtos disponíveis nesse seguimento, no Brasil.⁸ Por outro lado, o uso de associação anti-H1 e CE oral no tratamento da RA é escasso.

Foram objetivos deste estudo avaliar a eficácia e segurança da associação desloratadina + prednisolona (solução oral; DP) no controle dos sintomas agudos nasais e extranasais de crianças com RA persistente (RAP) moderada-grave e comparar sua ação com a associação comercial dexclorfeniramina + betametasona (xarope; DB).

Método

Participaram deste estudo prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado e de grupos paralelos 210 crianças (2–12 anos) com RAP moderada/grave.¹ Além de quadro clínico compatível com o diagnóstico de RA (sintomas nasais recorrentes e sensibilização a aeroalérgenos por presença de IgE específica), esses pacientes deveriam ter escore de sintomas nasais – ESN: obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido nasal; pontuados de 0 (ausente) a 3 (intenso); máximo 12 pontos ≥ 6 , referente à última

semana e os seus pais/responsáveis terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes em imunoterapia alérgeno específica, os com tratamento prévio, nos últimos 15 dias, com corticosteroide oral ou tópico nasal ou com anti-histamínicos orais, os com doença crônica (distúrbios hematopoiéticos, cardiovasculares, renal, neurológico, psiquiátrico ou autoimune), assim como os com asma não controlada, rinosinusite crônica e/ou anormalidades anatômicas das vias aéreas superiores, não foram admitidos no estudo.

Durante a seleção (Visita 0 – V0), os pacientes foram avaliados clinicamente e pontuados segundo o ESN e o de sintomas extranasais – ESEXN: prurido ocular, prurido em palato, hiperemia ocular e lacrimejamento; pontuados de 0 (ausente) a 3 (intenso) escore máximo 12 pontos. Além disso, colheu-se amostra de sangue periférico para hemograma, dosagem de transaminases, ureia, creatinina e bilirrubinas e foi feito eletrocardiograma (ECG). Ao retornar em 5 (± 2) dias e na ausência de anormalidades laboratoriais, os pacientes foram alocados de modo randomizado e duplo-cego, nos grupos de tratamento, segundo o princípio ativo: DP ou DB. Nessa visita, eram reavaliados clinicamente e os maiores de 6 anos fizeram a medida do Pico de Fluxo Inspiratório Nasal (PFIN) (V1). Após receber as orientações sobre o preenchimento do diário de sintomas nasais e sobre o registro de possíveis eventos adversos, os pacientes foram liberados e orientados a retornar em 7 (± 2) dias (V2), quando fizeram todas as avaliações, clínicas e laboratoriais, novamente.

Esquemas de tratamento

Os pacientes foram randomizados pela CRF (*Case Report Form*) eletrônica ao momento da inclusão do paciente no estudo com o emprego do critério de blocos de seis tratamentos, três seguidos da DP e três da DB, e receberam os medicamentos como se segue: a) DP – associação entre desloratadina (0,5 mg/mL) e prednisolona (4 mg/mL) solução oral ou DB – associação maleato de dexclorfeniramina (0,4 mg/mL) e betametasona (0,05 mg/mL) xarope, comercialmente disponível (Celestamine®, Mantecorp, Brasil). Os menores de 6 anos que iniciaram o tratamento com a formulação DP receberam 2,5 mL (frasco A) oral complementado por duas outras doses de placebo (frascos B e C), a intervalos de 8 horas. Os pacientes tratados com DB receberam três doses orais de 2,5 mL (frascos A, B e C) também a intervalos de 8 horas. Os pacientes maiores de 6 anos receberam o dobro das doses (5 mL) e respeitou-se a mesma distribuição de frascos. Os frascos de ambos os esquemas de tratamento e os de placebo eram idênticos e usou-se o mesmo veículo de modo a terem o mesmo sabor. Os frascos foram rotulados segundo o preconizado pela Anvisa.⁹ Os códigos de randomização somente foram quebrados após análise dos dados.

Diário de sintomas nasais, questionário de autoavaliação e relato de eventos adversos

Os responsáveis pelos pacientes foram orientados a preencher o diário de sintomas (espirros, prurido, coriza e obstrução nasal) com relação à sua interferência nas

atividades diárias (0=sem sintomas; 1=sintomas leves; 2=sintomas que atrapalham o dia, porém não o sono; e 3=sintomas que interferem até o sono). A soma dos escores constituiu o escore de cada dia de tratamento.

Além disso, os responsáveis também foram orientados a responder o questionário de autoavaliação com relação ao uso da medicação prescrita (não tomou, tomou 25%, tomou 50%, tomou 75%, tomou tudo=100%), em cada dia do tratamento, assim como sobre a presença de qualquer evento adverso tais como: sonolência, cefaleia, tremores entre outros.

Pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN)

As crianças maiores de seis anos fizeram PFIN na Visita 1 e no fim do tratamento. As medidas de PFIN (In-Check®, Clement-Clarke, Inglaterra) foram feitas após os pacientes assuarem o nariz em triplicata com registro do maior valor e de acordo com recomendações existentes.¹⁰

Cálculo amostral

Por tratar-se de estudo de não inferioridade de grupos paralelos, empregamos como variável primária a mudança do ESN, tivemos como base o de admissão. Para tanto, estimamos redução de 50% do ESN após o tratamento e consideramos a diferença máxima de 0,5 ponto entre os dois grupos de tratamento e desvio padrão de 0,5 ponto, com erro alfa de 5% e poder de teste de 95%. Para tanto, seria necessária a inclusão de 86 pacientes por grupo. Estimando as perdas de até 20% dos pacientes incluídos, o número total de pacientes a ser incluído foi de 210; 105 em cada grupo de tratamento.

Análise estatística

De acordo com a natureza das variáveis analisadas foram usados testes paramétricos ou não paramétricos e fixou-se em 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade. Para as análises empregamos o sistema SAS (*Statistical Analysis System*), versão 9.1.3.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina e Hospital São Paulo, assim como por todos os centros envolvidos e foi registrado no *ClinicalTrials.org* PRS sob o número NCT 01529229. Todos os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e as crianças maiores de 6 anos o de Assentimento.

Resultado

Do total, 195 pacientes concluíram o estudo (DP n = 98 e DB n = 97). Dois pacientes do grupo DB e um do DP foram excluídos por eventos adversos, três do DB e três do DP foram eliminados por baixa adesão, um do DB e um do DP foram excluídos por violação do protocolo, um do DB e dois do DP abandonaram o estudo e um paciente do DB retirou o termo de consentimento livre e esclarecido.

A [tabela 1](#) reúne as principais características clínicas dos pacientes segundo o esquema de tratamento recebido. Nela

Tabela 1 Características de crianças com rinite alergia persistente moderada/grave, à admissão, de acordo com o esquema de tratamento recebido: DP (desloratadina + prednisolona) ou DB (dexclorfeniramina + betametasona) – Intenção de tratamento

Característica	DP (n = 105)	DB (n = 105)	Fisher p
<i>Gênero masculino</i>	55	54	1,00
<i>Idade (anos)</i>			
2–6	42	32	0,19
> 6	63	73	
<i>Queixas clínicas concomitantes^a</i>	61	54	0,41
<i>Medicação concomitante</i>	84	96	0,028
<i>Escore basal de sintomas nasais</i>	9,0 (2,0) ^b	9,0 (2,1) ^b	0,89
<i>Escore basal de sintomas extranasais</i>	5,6 (3,2) ^b	5,3 (3,1) ^b	0,51

^a Queixas associadas, sinusite, asma e cefaleia.

^b Desvio padrão.

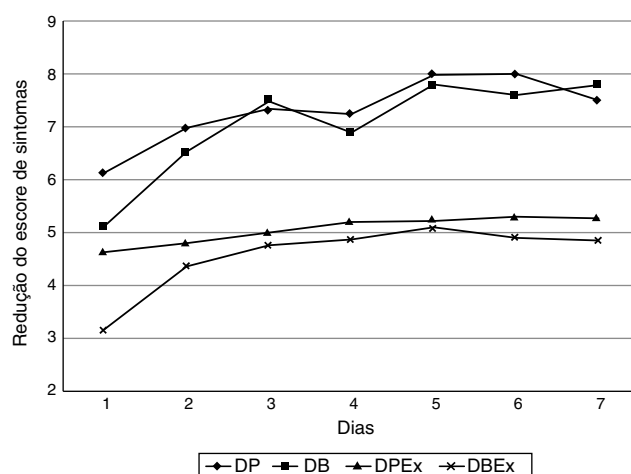


Figura 1 Evolução da redução dos escores (média) de sintomas nasais e extranasais (Ex) segundo o grupo de tratamento: desloratadina + prednisolona (DP e DPEx, respectivamente) ou dexclorfeniramina + betametasona (DB e DBEx, respectivamente) segundo os diferentes dias.

verificamos que, exceto pelo uso de medicamentos adicionais, significativamente maior entre os DB, os dois grupos foram semelhantes, sobretudo com relação a ESN, ESExN e alterações laboratoriais.

Os pacientes tratados com DP apresentaram redução de 76,4% do ESN; 86% do ESExN e incremento de 25,2% do PFIN em relação aos valores basais ([tabela 2](#)). Já os tratados com DB apresentaram redução de 79,1% do ESN, 79,2% do ESExN e aumento de 24,3% no PFIN em relação ao basal ([tabela 2](#)). A análise comparativa desses parâmetros entre os dois esquemas de tratamento, quer no início, quer no fim, não mostrou diferenças significantes.

Na [figura 1](#) observamos os valores médios da redução dos ESN e ESExN em relação ao primeiro dia de avaliação,

Tabela 2 Escore médio (desvio padrão) de sintomas nasais (ESN), de sintomas extranasais (ESExN) e do pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN) de crianças com rinite alérgica persistente moderada/grave, à admissão (V1) e após tratamento (V2; 7 ± 2 dias) com DP (desloratadina + prednisolona) ou DB (dexclorfeniramina + betametasona)

	DP (n = 98)			DB (n = 97)		
	V1	V2	V1-V2	V1	V2	V1-V2
ESN	8,9 (2,0)	2,1 (2,3)	6,8	9,1 (2,1)	1,9 (2,3)	7,2
ESExN	5,7 (3,1)	0,8 (1,2)	4,9	5,3 (3,2)	1,1 (2,2)	4,2
	DP (n = 61)			DB (n = 70)		
	V1	V2	V1-V2	V1	V2	V1-V2
<i>Pico de fluxo inspiratório nasal (L/min)</i>						
PFIN	70,3 (23,9)	83,6 (26,3)	13,3	64,5 (21,9)	80,3 (25,0)	15,8

Mann-Whitney.

ESN, ESExN e PFIN-V1: DP = DB; V2: DP = DB; V1-V2: DP = DB.

DP e DB-ESN, ESExN e PFIN: V1 > V2-p < 0,05.

Tabela 3 Avaliação global do participante com relação ao tratamento recebido: DP (desloratadina + prednisolona) ou DB (dexclorfeniramina + betametasona)

Avaliação participante	DP n (%)	DB n (%)
Muito melhor/melhor	96 (98)	94 (96,9)
Sem alteração/pior	2 (2,0)	3 (3,1)
Total	98 (100)	97 (100)

Teste exato de Fisher - p = 0,682.

durante os sete dias de acompanhamento, segundo os dois grupos de tratamento. Nela verificamos que os dois esquemas proporcionaram redução importante, mas sem diferenças significativas entre eles.

O esquema de tratamento foi obedecido pela quase totalidade dos pacientes, nos dois grupos de estudo. Inquiridos sobre a resposta obtida segundo o tratamento recebido, não houve diferença significativa entre a frequência de pacientes que referiram estar muito melhor/melhor segundo o tratamento recebido (tabela 3).

A avaliação da segurança foi feita com base na presença de alterações clínicas significativas. Apenas um paciente DP (#40) apresentou alterações do sistema cardiovascular, sem repercussões clínicas significativas. Além disso, a bioquímica sanguínea dos pacientes não revelou alterações ao término do tratamento (dados não apresentados). Com relação aos achados de ECG, verificamos que 18 dos DB e 29 dos DP apresentavam alterações, no início e/ou no fim do tratamento. Para a totalidade dos pacientes, essas alterações não foram acompanhadas por manifestações clínicas significativas e foram consideradas irrelevantes: taquicardia sinusal, arritmia sinusal fisiológica, atraso de condução intraventricular, principalmente. Seis pacientes do grupo DP e 11 do DB apresentaram alterações no fim do estudo, embora tivessem traçado normal de ECG ao início, diferença essa que não foi significativa (p = 0,52).

Com relação aos eventos adversos relatados, a sonolência foi o mais apontado e de modo significativamente maior entre os tratados com DB (tabela 4). De modo similar ocorreu com cefaleia e febre. Entretanto, epistaxe foi

Tabela 4 Eventos adversos relatados por pelo menos 1% dos pacientes, segundo o grupo de tratamento: desloratadina + prednisolona (DP) ou dexclorfeniramina + betametasona (DB)

Evento adverso	DP n (%)	DB n (%)	p
Agitação	1 (0,95)	2 (1,90)	0,28
Aumento apetite	2 (1,90)	5 (4,76)	0,12
Azia	2 (1,90)	1 (0,95)	0,28
Cefaleia	0 (0,0)	3 (2,86)	0,03
Diarreia	2 (1,90)	3 (2,86)	0,32
Dor	2 (1,90)	0 (0,0)	0,08
Dor abdominal	2 (1,90)	3 (2,86)	0,32
Epistaxe	3 (2,86)	0 (0,0)	0,03
Falta de ar	0 (0,0)	2 (1,90)	0,08
Febre	0 (0,0)	4 (3,81)	0,02
Insônia	3 (2,86)	2 (1,90)	0,32
Irritabilidade	1 (0,95)	2 (1,90)	0,28
Náuseas	0 (0,0)	2 (1,90)	0,08
Sonolência	9 (8,57)	18 (17,14)	0,03
Tontura	1 (0,95)	2 (1,90)	0,28
Tosse	7 (6,60)	5 (4,76)	0,27
Vômitos	3 (2,86)	2 (1,90)	0,32
Alterações ECG	6 (6,1)	11 (11,3)	0,52

Teste exato de Fisher.

Itálico - significativamente diferentes.

significativamente mais relatada entre os DP (tabela 4). Todos os eventos referidos foram classificados como não graves (tabela 4).

Discussão

Os dois esquemas de tratamento foram efetivos no controle dos sintomas agudos de crianças e adolescentes com RAP moderada/grave, revelado pela redução dos ESN e ESExN, assim como pelo incremento do PFIN (tabela 2). Vale a pena ressaltar que os pacientes aqui avaliados apresentavam quadro de RA de intensidade moderada a grave, o que geralmente torna mais desafiador o seu tratamento.¹

Embora a redução dos ESN em relação aos valores basais tenha sido de 76,4% para os tratados com DP e 79,1% para os tratados com DB, ainda houve pacientes que não atingiram o controle total dos sintomas nasais e extranasais. O estudo AILA (*Allergies in Latin America*) feito para determinar a prevalência de RA na população de alguns países latino-americanos documentou que boa parte dos pacientes identificados como tendo RA mudavam com frequência os esquemas de tratamento por achá-los ineficazes e o uso da combinação de medicamentos de classes diferentes foi frequente entre eles.¹¹ Fato similar foi observado por outros pesquisadores.^{12,13}

A medida objetiva da permeabilidade nasal foi feita pela aferição do PFIN, parâmetro de fácil obtenção, reprodutível e de baixo custo. As medidas de PFIN já se mostraram sensíveis para discriminar pacientes com diferentes níveis de gravidade de rinite e úteis para diversos fins, como na avaliação objetiva da resposta aos tratamentos da rinite alérgica.¹⁰ Os dois esquemas de tratamento proporcionaram incremento significativo do fluxo aéreo nasal, com aumento nos valores médios de PFIN próximos a 25% do valor basal. Esse achado pode ser considerado clinicamente relevante. Como comparação, estudos de provocação nasal consideram variação nos valores de PFIN da ordem de 20% para definição de obstrução nasal relevante e término do teste.^{14,15}

Com relação à avaliação da segurança dos esquemas de tratamento usados verificamos que a frequência de sonolência entre os tratados com DB foi duas vezes maior do que entre os do DP (tabela 4). Além disso, embora o número de pacientes com alterações no ECG no início do estudo fosse maior entre os do DP, essa diferença desapareceu no fim do estudo quando apenas seis pacientes do DP e 11 do DB ainda maninham tais alterações.

Embora os anti-H1 de primeira geração, ou clássicos, sejam usados no tratamento das doenças alérgicas desde os anos 1940, os estudos sobre sua segurança são escassos e mais recentes. Esses fármacos foram desenvolvidos a partir de mesma molécula base, à semelhança dos antagonistas colinérgicos muscarínicos, tranquilizantes, antipsicóticos e agentes anti-hipertensivos, e por terem baixa seletividade pelos receptores H1 interagem com receptores de outras aminas ativas e causam efeitos anti-muscarínicos, anti- α -adrenérgico e anti-serotonina. Por atravessar facilmente a barreira hemato-encefálica ligam-se aos receptores H1 cerebrais, interferem na função neurotransmissora da histamina, geram sonolência, sedação, fadiga, redução de prontidão, piora da função cognitiva, memória e desempenho psicomotor.¹⁶ Isso explica a maior prevalência de sonolência entre os DP, uma vez que a dexclorfeniramina é um representante dos anti-H1 clássicos ou de primeira geração.¹⁷

Foi a partir dos anos 1980 que surgiu a segunda geração de anti-H1 e passou a ser empregada em grande larga escala e destituída dos efeitos adversos até então associados aos de primeira geração. Entretanto, a ocorrência de efeitos cardiotoxícos foi associada a alguns deles: terfenadina e astemizol.¹⁷ Tal fato documentou-se ser devido à competição pela via hepática de metabolização, sistema do citocromo P450, entre esses fármacos e cetoconazol, antibióticos macrolídeos, entre outros, o que ocasionava a manutenção elevada de níveis circulantes desses anti-H1, potencialmente cardiotoxícos. Tal fato fez com que esses

agentes anti-H1 fossem substituídos por outros de estrutura química semelhante, destituídos desses efeitos adversos, mas com a mesma potência de ação.¹⁷

Outro fato importante é o uso indiscriminado dos anti-H1 de primeira geração entre lactentes e crianças que chega ser duas vezes maior do que os de segunda geração. Esse uso indiscriminado por muitos anos gera a falsa impressão de que são tão seguros quanto os de segunda geração.¹⁶ Além disso, muitos médicos os prescrevem pelo efeito sedativo, acham que os pacientes terão um sono melhor. Essa ideia é jogada por terra ao verificar-se que esses anti-H1 de primeira geração impedem que o paciente alcance a fase REM do sono, o que os torna ineficazes.^{18,19} Consensos atuais não preconizam o uso de anti-H1 de primeira geração para o tratamento da rinite alérgica, é recomendado o uso de anti-H1 de segunda geração, pela maior segurança e menor incidência de eventos adversos.¹⁹

Conclusão

Embora os dois esquemas de tratamento tenham proporcionado controle efetivo dos sintomas da RAP, o DP mostrou-se mais vantajoso pela comodidade posológica (uma vez/dia) e menor frequência de efeitos adversos.

Financiamento

Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) – Inovação e Pesquisa, Brasil, e EMS/AS – São Paulo, Brasil (Processo: 01.12.0094.00; referência Finep – 1375/10).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*. 2008;63 Suppl.:S8–160.
2. Afrime M, Banfield C, Gupta S, Cohen A, Boutros T, Thonoor M, et al. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults including elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:21–8.
3. Banfield C, Herron J, Keung A, Padhi D, Afrime M. Desloratadine has no electrocardiographic or pharmacodynamic interactions with ketoconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:37–44.
4. Kreutner W, Hey JA, Anthes J, Barnett A, Young S, Tozzi S. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist: 1st communication: receptor selectivity, antihistamine activity, and antiallergenic effects. *Arzneimittelforschung*. 2000;50:345–52.
5. Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Kiessling U, Czametzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist descarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol*. 1995;4:272–6.
6. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Bindslev Jensen C, et al. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy*. 2009;64:1516–23.

7. Brooks CD, Titus CR, Heissler CT. Vasoconstrictor and corticosteroid responsive component of allergic nasal mucosal swelling. *Ann Allergy*. 1988;6:151–6.
8. Global Pharmaceuticals Marketing Channel Reference report. Available at: <http://www.imshealth.com/en/solution-areas/market-insights> [accessed June 2015].
9. Rotulagem de medicamentos. Available at: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/rotulagem.pesquisa%20clinica.pdf> [accessed 09.09.13].
10. Nathan R, Eccles R, Howarth P, Steinsvag S, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115 Suppl. 1:S442–59.
11. Neffen H, Mello JF Jr, Sole D, Naspitz CK, Dodero AE, Garza HL, et al. Nasal allergies in the Latin American population: results from the Allergies in Latin America survey. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31 Suppl. 1:S9–27.
12. Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Zaky Helal M, Gómez RM, Compalati E, Zernotti ME, et al. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015;8:10.
13. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilization survey. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:39.
14. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Jorissen M, Fokkens W, Hellings P. Short-time cold dry air exposure: a useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness. *Laryngoscope*. 2012;122:2615–20.
15. Chusakul S, Phannaso C, Sangsarsri S, Aumjaturapat S, Snidvongs K. House-dust mite nasal provocation: a diagnostic tool in perennial rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:133–6.
16. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H1-antihistamine: a GA²LEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459–66.
17. Holgate S, Canonica GW, Simons FE, Taghialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1305–24.
18. Merenstein D, Diener-West M, Halbower AC, Krist A, Rubin HR. The trial of infant response to diphenhydramine: the Tired study – a randomized, controlled, patient-oriented trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:707–12.
19. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466–76.