

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Rinite Alérgica: anti-histamínicos de segunda geração na
qualidade de vida em crianças – Revisão Integrativa**

Tissiane Tarosso Lopes

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientadora:
Dra. Maíra Martins de Souza Godoy Simões

São Paulo
2023

Sumário

Resumo	3
Lista de Abreviatura	4
Lista de quadros	5
Lista de figuras	5
1. Introdução	6
1.1. Critérios de Classificação da RA	7
1.2. Impacto da RA na qualidade de vida de pacientes e familiares	8
1.3. Tratamentos para RA preconizados no Brasil	9
2. Objetivo	11
3. Material e Métodos	11
3.1. Pergunta de pesquisa	12
3.2. Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida para pacientes com Rinoconjuntivite (PRQLQ - <i>Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>)	12
3.3 Estratégias de Busca	14
3.4. Critérios de Inclusão e Elegibilidade	15
4. Resultados e Discussão	15
4.1. Identificação, triagem e inclusão dos estudos	16
4.2. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	20
4.3. Anti-histamínicos de segunda geração descritos	24
4.4. Efeito dos AH na qualidade de vida em crianças	26
4.4.1. População do estudo	26
4.4.2. População de 2-6 anos	26
4.4.3. População de 6 a 12 anos	27
4.5. Impacto dos AH na qualidade de vida de crianças com diferentes tipos de RA	31
5. Considerações finais	34
6. Aspectos Éticos	35
7. Referências	35

Resumo

LOPES, Tissiane T. Rinite Alérgica: anti-histamínicos de segunda geração na qualidade de vida em crianças – Revisão Integrativa. 2023. no. f. 34. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Rinite Alérgica, anti-histamínicos de segunda geração, qualidade de vida, crianças

INTRODUÇÃO: A rinite alérgica (RA) é uma condição inflamatória crônica das vias nasais que afeta a qualidade de vida de crianças em todo o mundo. Apesar da grande prevalência, o acesso a medicamentos isentos de prescrição colabora com uso não informado e menos seguro de medicamentos para RA. A avaliação dos desfechos secundários de qualidade de vida obtidas em estudos clínicos controlados pode potencialmente direcionar as decisões de profissionais de saúde e cuidadores no manejo e tratamento apropriado dessa condição. **OBJETIVO:** Elaborar uma revisão integrativa da literatura para identificar possíveis impactos do tratamento de RA com anti-histamínicos (AH) de segunda geração na qualidade de vida de crianças.

MATERIAL E MÉTODOS: Realizou-se a busca de literatura nas bases de dados PubMed, BSV e Embase, utilizando os descritores relacionados a anti-histamínicos de segunda geração, rinite alérgica, qualidade de vida, crianças. Foram incluídos estudos que utilizaram o Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida para pacientes com Rinoconjuntivite (PRQLQ) como desfecho secundário. A análise dos dados foi realizada considerando-se a qualidade dos artigos conforme definido pelo guia atualizado para publicação de estudos paralelos e aleatorizados, os AH estudados, os resultados de qualidade de vida em crianças conforme apresentados e discutidos pelos autores dos trabalhos e os tipos de RA avaliados. **RESULTADOS:** Após a aplicação dos critérios de busca e elegibilidade, foram incluídos sete estudos nesta revisão. Todos os estudos clínicos selecionados eram aleatorizados e controlados por placebo, embora os artigos tenham apresentado algumas limitações na transparência dos relatos. Os AH de segunda geração avaliados incluíram dicloridrato de cetirizina, dicloridrato de levocetirizina, fumarato de rupatadina e fumarato de cetotifeno. A qualidade de vida em crianças com 2-6 anos com PAR foi estudada em um único trabalho e considerada não conclusiva, já que o PRQLQ não foi validado para essa população. Em crianças de 6-12 anos com PAR, os resultados avaliados com dicloridrato de cetirizina, dicloridrato de levocetirizina e fumarato de rupatadina indicam a melhora significativa de qualidade de vida em comparação ao placebo. Para SAR e RA intermitente, apenas um artigo de cada tipo de RA foi incluído e, embora os resultados sejam favoráveis, o número insuficiente de trabalhos impossibilita a definição de conclusão robusta do benefício do uso de AH nesses casos. **CONCLUSÃO:** O tratamento com AH de segunda geração, especialmente dicloridrato de cetirizina e dicloridrato de levocetirizina, pode melhorar a qualidade de vida em crianças com PAR. Um estudo que avaliou fumarato de rupatadina em crianças com RA persistente sugere seu efeito na melhora geral da qualidade de vida nesta população. No entanto, os resultados são limitados devido à escassez de dados consistentes e comparáveis nos estudos avaliados. Além disso, os efeitos desses medicamentos na qualidade de vida em crianças com outros tipos de RA e em

diferentes faixas etárias ainda não estão bem estabelecidos. Portanto, são necessários mais estudos atualizados e com maior transparência dos relatos para confirmar e ampliar essas observações, contribuindo para a prática clínica e a tomada de decisão no tratamento de crianças com RA.

Lista de Abreviatura

ABR – Academia Brasileira de Rinologia

ASBAI – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

AH – Anti-histamínicos de receptor H1

ARIA – *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma)

AIT – Allergen Immunotherapy (Imunoterapia Alergênica Específica)

BSV – Biblioteca Virtual de Saúde

CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials* (Padrões Consolidados de Reporte de Estudos Clínicos)

ECP – *eosinophil cationic protein* (proteína catiônica eosinofílica)

IgE – imunoglobulina E

ITT – *intent-to-treat* (intenção de tratar)

MIPs – Medicamentos Isentos de Prescrição

NAR – *nasal airway resistance* (resistência das vias aéreas nasais)

nPEF – *nasal expiratory peak flow* (pico de fluxo expiratório nasal)

PAR – *Perennial Allergic Rhinitis* (Rinite Alérgica Perene)

PBE – Prática Baseada em Evidência

PRQLQ – *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida para pacientes com Rinoconjuntivite)

RA – Rinite Alérgica

SAR – *Seasonal Allergic Rhinitis* (Rinite Alérgica Sazonal)

SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria

TSS – *Total Symptom Score* (Pontuação total de sintomas)

T4SS – *Total Four Symptom Score* (Pontuação total de quatro sintomas)

T5SS – *Total Five Symptom Score* (Pontuação total de cinco sintomas)

Lista de quadros

Quadro 1 – Classificação de RA	7
Quadro 2 – Critérios utilizados na especificação da pergunta de estudo e estruturação do contexto e características da população estudada, definidos a partir da estratégia PICO	12
Quadro 3 – Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida para Pacientes com Rinoconjuntivite (PRQLQ)	13
Quadro 4 – Lista de artigos incluídos na revisão integrativa.	18
Quadro 5 – Síntese dos resultados de avaliação da transparência dos relatos dos estudos clínicos.....	20
Quadro 6 – Avaliação da qualidade do relato dos artigos incluídos nesta revisão. Critérios definidos a partir do guia atualizado para publicação de estudos paralelos e aleatorizados (SCHULZ <i>et al.</i> , 2010).....	21
Quadro 7 – AH de segunda geração descritos nos estudos clínicos	25
Quadro 8 – Duração dos estudos, tempo de aplicação do questionário PRQLQ e tipo de avaliação apresentada (média global ou avaliação por domínios) para os trabalhos incluídos nessa revisão, considerando a população de crianças de 6 - 12 anos.	30
Quadro 9 – Tipos de RA descritas nos estudos clínicos	32

Lista de figuras

Figura 1 – Fluxograma com as etapas utilizadas na seleção e inclusão de estudos avaliados	17
---	----

1. Introdução

A rinite alérgica (RA) é causada por uma inflamação e disfunção da mucosa nasal após a exposição a alérgenos, que são substâncias capazes de sensibilizar esse tecido, levando a uma reação inflamatória exacerbada (MIN, 2010; IBIAPINA *et al.*, 2008). Após a sensibilização, qualquer contato com a substância alergênica leva a reações inflamatórias mediadas por imunoglobulina E (IgE), que liberam uma série de citocinas e quimiocinas inflamatórias, entre elas a histamina, um importante mediador nas reações imunológicas e diretamente associada ao início dos sintomas de RA (CALDEIRA *et al.*, 2021; BRASIL, 2010; IBIAPINA *et al.*, 2008).

Os sintomas mais comuns relacionados a RA são: obstrução nasal, rinorreia anterior e posterior, espirros, coceira nasal e perda ou redução da capacidade olfativa, podendo ocorrer durante dois ou mais dias e por mais de uma hora na maioria dos dias (SCHULER IV; MONTEJO, 2019; SAKANO *et al.*, 2017), impactando entre 20% e 25% das pessoas, sendo considerada um problema global de saúde pública (BRASIL, 2010; IBIAPINA *et al.*, 2008). Globalmente, estima-se que a prevalência de RA é de mais de 8,5% nas crianças entre 6 e 7 anos e, em adolescentes entre 13 e 14 anos, ela seja maior do que 14% (SCHULER IV; MONTEJO, 2019). No Brasil, a prevalência da RA é uma das maiores do mundo (BRASIL, 2010), estimada em 26,8% em adultos (MIMS, 2014), em crianças entre 6 e 7 anos, a prevalência é de 12,8%, e entre adolescentes (13 - 14 anos), 18,0% (SAKANO *et al.*, 2017).

De acordo com um artigo publicado em 2006 por Asher *et al.*, não é possível definir apenas um fator que seja responsável pela prevalência de RA. Os autores sugerem que diversas condições alteram a prevalência e podem diferir de um país para outro. Alguns exemplos desses fatores são: idade, estilo de vida, hábitos alimentares, exposição microbiana, situação econômica, exposição a ambientes internos e externos, meio ambiente, clima, doenças e manejo apropriado de sintomas (ASHER *et al.*, 2006). No Brasil, foi observado maiores prevalências de sintomas nasais em meses frios, de maio a agosto, em cidades localizadas nas regiões sul e sudeste (SAKANO *et al.*, 2017). Já para região do nordeste, não foi observada diferença na prevalência dos sintomas nasais quando analisados por estação climática ao longo do ano (SAKANO *et al.*, 2017). Isso exemplifica que mesmo dentro de um país, a

prevalência de sintomas de RA pode mudar de acordo com a região e que diversas outras condições podem estar associadas a prevalência de RA.

1.1. Critérios de Classificação da RA

A descrição dos padrões de sintomas de RA e a sua correta classificação permitem identificar as opções de tratamento apropriado em cada caso. A classificação mais utilizada no Brasil é baseada nos guias da *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*, publicado inicialmente em 2001 e atualizado regularmente, com a última versão datada de 2016 (BROŽEK *et al.*, 2017). Nesse caso, a RA é classificada em intermitente e persistente, com base na duração e severidade dos sintomas, conforme apresentado no Quadro 1 (SOLÉ *et al.*, 2012; SAÚDE, 2010; BOUSQUET *et al.*, 2008).

Quadro 1 – Classificação de RA

Frequência e duração dos sintomas		Intensidade	
Intermitente	Sintomas ocorrem <u>menos</u> de 4 dias por semana ou <u>menos</u> de 4 semanas consecutivas.	Leve	Sintomas não interferem nas atividades diárias e no sono.
		Moderada a grave	Um ou mais sintomas interferem nas atividades diárias e no sono.
Persistente	Sintomas ocorrem <u>mais</u> de 4 dias por semana e <u>mais</u> de 4 semanas consecutivas.	Leve	Sintomas não interferem nas atividades diárias e no sono.
		Moderada a grave	Um ou mais sintomas interferem nas atividades diárias e no sono.

Fonte: Adaptado de BOUSQUET *et al.*, 2008.

Outro tipo de classificação da RA, frequentemente encontrada em estudos clínicos, é a divisão entre RA sazonal (SAR) ou RA perene (PAR). A SAR está relacionada com a presença e quantidade de pólen e estações específicas de polinização, enquanto a PAR está associada com a exposição a alérgenos não sazonais, geralmente presentes em ambientes internos, como poeira, mofo e pelos de animais (SAKANO *et al.*, 2017).

A classificação entre SAR e PAR é útil para identificar alérgenos específicos que causam os sintomas, ajustando o tratamento/manejo da doença na presença desses alérgenos. A classificação entre intermitente/persistente permite determinar a duração e severidade dos sintomas, o que pode direcionar as decisões do tratamento (BOUSQUET *et al.*, 2019 (b); WISE *et al.*, 2018; BROŽEK *et al.*, 2017).

1.2. Impacto da RA na qualidade de vida de pacientes e familiares

Na América Latina, aproximadamente 70% das pessoas diagnosticadas com RA, apresentam o tipo persistente da doença (ROSÁRIO; MURRIETA-AGUTTES; ROSÁRIO, 2019), com intensidade de sintomas moderada ou grave. Esse quadro afeta a qualidade de vida dos pacientes e tem implicações significativas no cotidiano de seus familiares. No caso de crianças, são comuns relatos de impactos na rotina do sono, habilidade física, e competências emocional e intelectual dos pacientes e pais (ou cuidadores), que refletem nas atividades escolares e no trabalho (LIU *et al.*, 2020; MURRIETA-AGUTTES; ROSÁRIO, 2019; ROSÁRIO; SCHULER IV; MONTEJO, 2019; LOEKMANWIDJAJA *et al.*, 2018; BRASIL, 2010; IBIAPINA *et al.*, 2008). De acordo com uma pesquisa realizada em 2012, nos Estados Unidos, América Latina e Ásia-Pacífico, cerca de 85% dos entrevistados que tem RA declaram que ela tem impacto na qualidade de vida, e desses, 50% referem ser um impacto moderado a grande (ROSÁRIO; MURRIETA-AGUTTES; ROSÁRIO, 2019). No caso das crianças mais jovens, menores de 6 anos, o impacto também é observado em pais e cuidadores, que apresentam repercussões em sua produtividade, medida por ausências no trabalho para cuidar dos seus filhos (NG *et al.*, 2004; MALONE *et al.*, 1997). Já no caso das crianças em idade escolar, isso é refletido em ausências ou distrações na sala de aula, que prejudicam o aprendizado e a performance escolar (MIR; PANJABI; SHAH, 2012; IBIAPINA *et al.*, 2008).

De acordo com MIR, PANJABI e SHAH (2012), crianças que sofrem de RA faltam em média 11,6 horas em uma semana de aula devido aos sintomas e apresentam cerca de 35% de prejuízo para realizar atividades escolares em casa. Outro ponto a ser considerado é o impacto social, já que quando presentes na escola, cerca de 70% das crianças se afastam e se isolam por vergonha dos sintomas e se sentem constrangidas por terem de carregar lenços de papel e a constante necessidade de coçar olhos e nariz (MIR; PANJABI; SHAH, 2012; CAMELO-NUNES; SOLÉ, 2010).

De acordo com a diretriz *ARIA* de 2016, muitos pacientes que sofrem de RA acreditam que seus sintomas são triviais, preferindo soluções que não requerem o atendimento médico (CALDEIRA *et al.*, 2021; ROSÁRIO; MURRIETA-AGUTTES; ROSÁRIO, 2019). Isso se estende às crianças, que apesar de apresentarem RA como uma das causas mais comuns de doença crônica, muitas vezes têm seus sintomas minimizados e banalizados, sendo considerada uma doença que não requer tratamento específico (CALDEIRA *et al.*, 2021; ROSÁRIO *et al.*, 2019; SAKANO *et al.*, 2017; MIR; PANJABI; SHAH, 2012;). Outro impacto importante da RA não tratada, é que além das consequências já relatadas na qualidade de vida de pacientes e familiares, ela apresenta potencial de evolução para outras comorbidades como asma, otite média, conjuntivite alérgica e apneia do sono (SAKANO *et al.*, 2017).

1.3. Tratamentos para RA preconizados no Brasil

O tratamento da RA geralmente envolve uma combinação de medidas de controle ambiental, medicamentos e, em alguns casos, imunoterapia alergênica específica (AIT) (PASTORINO, 2013). Entre as opções medicamentosas, há diferentes classes de ativos farmacêuticos usados na abordagem terapêutica com pacientes de RA. A primeira linha de tratamento para RA são os anti-histamínicos (AH) e corticosteroides nasais. A escolha entre eles depende da gravidade dos sintomas, da preferência do paciente e das recomendações médicas (SAKANO *et al.*, 2017).

Os corticosteroides nasais, como o propriionate de fluticasona e furoato de mometasona, são anti-inflamatórios que ajudam a reduzir a inflamação local e o edema nas vias nasais. Eles são considerados nos casos de RA moderada a grave e

para pacientes que não respondem adequadamente aos AH orais. Os corticoides nasais também podem ser usados em conjunto com os AH orais para um controle mais eficaz dos sintomas (BOUSQUET *et al.*, 2019 (a)).

De acordo com a Diretriz Brasileira sobre Rinite de 2017 (SAKANO *et al.*, 2017), elaborada pela Academia Brasileira de Rinologia (ABR), Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), os AH - especialmente os de segunda geração, como o dicloridrato de cetirizina, desloratadina, cloridrato de fexofenadina e dicloridrato de levocetirizina - são indicados como primeira linha de tratamento para a RA. Os AH atuam sobre os receptores H1 de histamina, aliviando os sintomas da RA (CALDEIRA *et al.*, 2021; SAKANO *et al.*, 2017; CRIADO *et al.*, 2010; IBIAPINA *et al.*, 2008).

Em comparação aos AH de primeira geração, os AH de segunda geração são menos lipofílicos e apresentam menor capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, diminuindo o potencial de se ligarem aos receptores H1 no cérebro, causando menos eventos adversos no sistema nervoso central, como sedação e sonolência (SIMONS, 1994). Os AH de segunda geração também apresentam vantagens sobre os de primeira geração no que se refere à duração de ação mais prolongada, maior eficácia na redução dos sintomas de RA, menor risco de eventos adversos anticolinérgicos (como boca seca, retenção urinária e constipação) e de interações medicamentosas (SIMONS, 1994).

No Brasil muitos AH se encontram na lista de medicamentos isentos de prescrição (MIPs): cloridrato de epinastina, cloridrato de fexofenadina, loratadina, desloratadina, dicloridrato de levocetirizina, ebastina e maleato de dexclorfeniramina, sendo que somente esse último é de primeira geração, todos os outros medicamentos são classificados como de segunda geração (SAÚDE, 2021). Os MIPs são medicamentos comprovadamente seguros e efetivos para o tratamento de doenças de alta incidência e baixa gravidade (SOTERIO; DOS SANTOS, 2016), como a RA.

O acesso a medicamentos livres de prescrição, publicidade, experiências favoráveis ao uso e orientação farmacêutica são alguns dos fatores que induzem a automedicação (MIRANDA FILHO *et al.*, 2018). O anseio por um tratamento eficaz que alivie os sintomas da RA e reduza o impacto na qualidade de vida de crianças e cuidadores, colabora para um uso não-racional ou não informado e, por isso, menos seguro, de medicamentos para RA. Desse modo, o farmacêutico desempenha um importante papel na avaliação, orientação e dispensação segura dos MIPs,

fornecendo educação em relação ao uso correto dos produtos e aos riscos da automedicação (SOTERIO; DOS SANTOS, 2016). Em casos em que esse profissional é consultado para o manejo de doenças autolimitadas, deve avaliar criticamente informações referentes ao paciente e assim, orientar sobre o uso de MIPs ou referir o paciente a procurar por uma unidade de saúde. Além disso deve fornecer instruções para correta administração, posologia e duração do tratamento (SOTERIO; DOS SANTOS, 2016).

A avaliação dos desfechos secundários de qualidade de vida obtidas em estudos clínicos controlados realizados com população infantil diagnosticada com RA e sob intervenção de AH pode potencialmente direcionar as decisões de profissionais de saúde e cuidadores no manejo e tratamento apropriado dessa condição, e incentivar ações voltadas para promoção, proteção e recuperação da saúde de pacientes e seus cuidadores.

2. Objetivo

Elaborar uma revisão integrativa da literatura para identificar possíveis principais impactos do tratamento de AH de segunda geração na qualidade de vida em crianças com RA.

3. Material e Métodos

Neste projeto foi realizada uma revisão integrativa da literatura para avaliar o impacto do uso de anti-histamínicos de segunda geração sobre a qualidade de vida em crianças com RA.

As seguintes etapas foram definidas para o desenvolvimento deste trabalho:

1. Elaboração da pergunta de pesquisa;
2. Estabelecimento dos critérios de inclusão e elegibilidade para seleção dos estudos;
3. Definição de critérios de busca aplicados em diferentes bases de dados;
4. Identificação, triagem e seleção dos estudos;
5. Análise dos dados do desfecho de interesse dos estudos incluídos;
6. Interpretação e discussão dos dados.

3.1. Pergunta de pesquisa

Considerando a hipótese de que o uso de anti-histamínicos de segunda geração afeta a qualidade de vida de crianças em tratamento para redução dos sintomas de RA, a pergunta norteadora desta revisão é:

“Qual o impacto do uso de anti-histamínicos de segunda geração na qualidade de vida de crianças em tratamento para rinite alérgica?”

A estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcomes* - Desfecho) foi utilizada para especificar a pergunta do estudo. Esse processo permite estruturar o contexto e as características da população de estudo e direciona a avaliação crítica da qualidade e aplicabilidade dos resultados encontrados nos trabalhos selecionados. O Quadro 2 apresenta os critérios definidos para esta revisão.

Quadro 2 – Critérios utilizados na especificação da pergunta de estudo e estruturação do contexto e características da população estudada, definidos a partir da estratégia PICO

População	Crianças (2 a 12 anos de idade) com RA
Intervenção	Tratamento com anti-histamínicos de segunda geração
Comparação	Placebo
Outcome - desfecho	Qualidade de vida avaliada por meio do Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida para pacientes com Rinoconjuntivite (PRQLQ)

Fonte: Autoral.

3.2. Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida para pacientes com Rinoconjuntivite (PRQLQ - *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*)

O PRQLQ é um questionário específico para avaliação da qualidade de vida de pacientes pediátricos, validado para aplicação na população entre 6 e 12 anos, com rinoconjuntivite. Ele tem o objetivo de medir os impactos da doença na qualidade

de vida por meio de cinco domínios, sendo eles: sintomas nasais, sintomas nos olhos, problemas práticos, outros problemas, e limitações nas atividades. O questionário possui 23 perguntas no total, descritas no Quadro 3. As respostas são obtidas utilizando-se uma escala de sete pontos variando de 0 a 6. Há dois cartões de pontuação: o azul, de intensidade, que avalia o quanto a RA incomodou; e o cartão verde, de frequência, que avalia o número de vezes que a criança se sentiu incomodada pela RA. As crianças devem pontuar cada item de acordo com as suas experiências dos últimos sete dias. O questionário é aplicado por um entrevistador treinado (JUNIPER *et al.*, 1998).

Essa ferramenta foi inicialmente desenvolvida para utilização em pesquisas e/ou estudos clínicos em que se pretende medir mudanças importantes na qualidade de vida. Ele foi rigorosamente testado e validado, para garantir sua reprodutibilidade e validade. Atualmente, alguns profissionais de saúde têm utilizado o questionário em sua prática clínica.

Quadro 3 – Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida para Pacientes com Rinoconjuntivite (PRQLQ).

Domínio	Pergunta	Cartão
Sintomas Nasais	O quanto o NARIZ ENTUPIDO te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto os ESPIRROS te incomodaram nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto o NARIZ ESCORRENDO te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto a COCEIRA NO NARIZ te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
Sintomas nos olhos	O quanto a COCEIRA NOS OLHOS te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto ficar com seus OLHOS CHEIOS DE ÁGUA te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto ficar com os OLHOS INCHADOS te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto a DOR NOS OLHOS te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
Problemas Práticos	O quanto FICAR ESFREGANDO OS OLHOS E O NARIZ te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto TER QUE ASSOAR O NARIZ te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)

Domínio	Pergunta	Cartão
Problemas Práticos	O quanto TER QUE CARREGAR LENÇOS te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto TER QUE TOMAR REMÉDIO PARA A ALERGIA te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	Quantas vezes você se sentiu ENVERGONHADO por causa da alergia nos últimos 7 dias?	Verde (frequência)
Outros sintomas	O quanto SENTIR SEDE te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto ficar com a GARGANTA ARRANHANDO / COÇANDO te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	O quanto sentir DOR DE CABEÇA te incomodou nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	Quantas vezes você ficou CANSADO por causa da alergia nos últimos 7 dias?	Verde (frequência)
	Quantas vezes você se sentiu MAL por causa da alergia nos últimos 7 dias?	Verde (frequência)
	Quantas vezes você se sentiu IRRITADO (mal humorado / zangado) por causa da alergia nos últimos 7 dias?	Verde (frequência)
Limitações nas Atividades	O quanto a alergia te incomodou QUANDO VOCÊ ESTAVA BRINCANDO AO AR LIVRE nos últimos 7 dias?	Azul (intensidade)
	Quantas vezes você teve DIFICULDADE PARA PEGAR NO SONO por causa da alergia nos últimos 7 dias?	Verde (frequência)
	Quantas vezes você ACORDOU DURANTE A NOITE por causa da alergia nos últimos 7 dias?	Verde (frequência)
	Quantas vezes você TEVE DIFICULDADE PARA PRESTAR ATENÇÃO por causa da sua alergia nos últimos 7 dias?	Verde (frequência)

Fonte: Adaptado de JUNIPER *et al.*, 1998. Tradução oficial para português de 2017.

3.3 Estratégias de Busca

Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS - vinculada a base MEDLINE) e Embase para busca e aquisição de artigos e literatura científica.

Três filtros foram estabelecidos para a busca de artigos nas diferentes bases de dados:

- "second generation antihistamine" or cetirizine or levocetirizine or loratadine or desloratadine or fexofenadine or cloridrato de epinastina, cloridrato de

fexofenadina, loratadina, desloratadina, dicloridrato de levocetirizina, dicloridrato de cetirizina, ebastina

- ("infant") OR ("child") OR ("Child, Preschool") or (child OR children OR childhood OR infants OR infancy OR childhood OR juvenile OR juveniles OR pediatric OR pediatrics OR pediatrician OR preschool OR preschools OR preschooler OR preschoolers OR "pre-school" OR "pre-schools" OR "pre-schooler" OR "pre-schoolers")
- (quality of life)

3.4. Critérios de Inclusão e Elegibilidade

Foram incluídos estudos primários, controlados por placebo, publicados em inglês. O tópico de interesse era RA, população infantil em tratamento com AH de segunda geração, que incluíam qualidade de vida como um dos desfechos de interesse. A utilização do questionário PRQLQ como metodologia validada para a avaliação da qualidade de vida também foi considerado como critério de inclusão. As informações e detalhes sobre o questionário para avaliação de qualidade de vida em crianças foi apresentada no item 3.2. PRQLQ.

Apenas estudos apresentando resultados que permitiam estabelecer relações entre o uso da intervenção com o desfecho de interesse foram considerados pertinentes para a revisão integrativa. O ano de publicação dos estudos não foi considerado dentro dos critérios de elegibilidade, uma vez que foi encontrado um número considerado pequeno de estudos disponíveis, todos com ano de publicação inferior a 2013. A busca nas três bases de dados foi realizada no dia 27 de março de 2023.

4. Resultados e Discussão

Os artigos levantados nesta revisão tinham como objetivo primário avaliar a eficácia dos AH de segunda geração na redução dos sintomas de SAR, PAR ou persistente. O desfecho de qualidade de vida foi avaliado como objetivo secundário dos estudos selecionados.

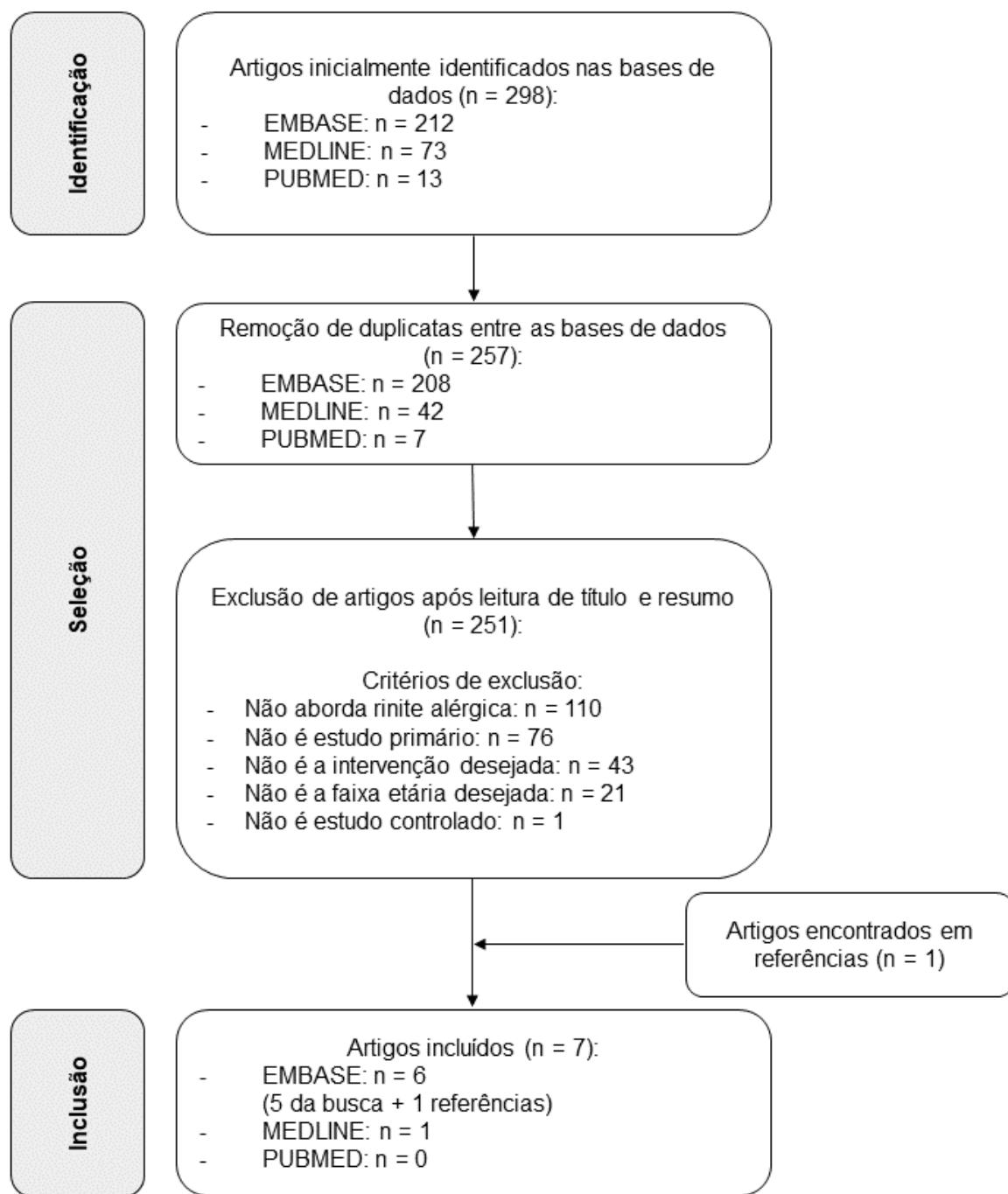
Nas seções abaixo, serão apresentados os resultados de qualidade dos estudos incluídos, os AH de segunda geração estudados nos trabalhos selecionados, os dados de qualidade de vida em crianças com RA e os tipos de RA avaliados nesta revisão interativa.

4.1. Identificação, triagem e inclusão dos estudos

O processo de seleção dos estudos iniciou-se com a remoção de duplicatas. Em seguida, os artigos cujo título e/ou resumo indicavam compatibilidade com os critérios de elegibilidade e inclusão foram selecionados para leitura completa. Nessa etapa, estudos secundários, revisões de literatura, trabalhos que não abordavam a população de interesse, não relacionados a RA, ou que não utilizavam AH como intervenção ou placebo como controle, foram excluídos da análise. Estudos que não apareceram durante a estratégia de busca, mas foram referenciados por algum dos artigos lidos e satisfaziam os critérios de elegibilidade foram incluídos.

A figura 1 apresenta o fluxograma utilizado no processo de seleção dos estudos considerados nessa revisão integrativa.

Figura 1 – Fluxograma com as etapas utilizadas na seleção e inclusão de estudos avaliados



Fonte: Autoral

Ao final desse processo, sete artigos foram incluídos na elaboração desta revisão. As informações dos estudos incluídos estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4 – Lista de artigos incluídos na revisão integrativa.

Autores	Ano de publicação	Título	RA avaliada	População	N	Mono ou multicêntrico	Intervenção	Outcome (Desfecho)
Dong-Shang Lai; Ko-Huang Lue; Jie-Cheng Hsieh; Ker-Liang Lin; and Hong-Sen Lee.	2002	The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifen, and a placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis	PAR	6 a 12 anos	69	Monocêntrico	dicloridrato de cetirizina, fumarato de cetotifeno e oxatomida	Primário: TSS Secundário: PRQLQ; nPEF; esfregaço nasal; níveis séricos de ECP; níveis séricos de IgE.
Jie-Cheng Hsieh, Ko-Huang Lue, Dong-Shang Lai, Hai-Lun Sun, and Yung-Hsiang Lin.	2004	A Comparison of Cetirizine and Montelukast for Treating Childhood Perennial Allergic Rhinitis	PAR	6 a 12 anos	60	Monocêntrico	dicloridrato de cetirizina e montelucaste de sódio	Primário: TSS Secundário: PRQLQ; nPEF; esfregaço nasal; níveis de ECP séricos; níveis de IgE.
de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC	2005	Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial	SAR	6 a 12 anos	177	Multicêntrico – Alemanha e França	dicloridrato de levocetirizina	Primário: T4SS – semana 1 e 2. Secundário: T4SS – semana 4 e 6; congestão nasal; PRQLQ
Paul C. Potter	2005	Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial	PAR	6 a 12 anos	306	Multicêntrico - África do Sul	dicloridrato de levocetirizina	Primário: T4SS Secundário: PRQLQ; avaliação da melhora global dos sintomas.

Autores	Ano de publicação	Título	RA avaliada	População	N	Mono ou multicêntrico	Intervenção	Outcome (Desfecho)
Chen S-T, Lu K-H, Sun H-L, Chang W-T, Lue K-H, Chou M-C.	2006	Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2–6 yr	PAR	2 a 6 anos	60	Monocêntrico	dicloridrato de cetirizina e montelucaste de sódio	Primário: TSS Secundário: PRQLQ; níveis de IgE; níveis de ECP séricos; NAR; esfregaço nasal.
Lee C-F, Sun H-L, Lu K-H, Ku M-S, Lue K-H.	2009	The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis	PAR	6 a 12 anos	74	Monocêntrico	dicloridrato de cetirizina e dicloridrato de levocetirizina	Primário: TSS Secundário: PRQLQ; nPEF; níveis de IgE; ECP; contagem sérica de eosinófilos; esfregaço nasal.
Paul Potter, Jorge F. Maspero, Jan Vermeule, Laszlo Barkai, Ildiko Nemeth, Rene A. Baillieau, Jesus M. Garde, Josep Giralt, Alejandro Domenech, Inaki Izquierdo & Antonio Nieto	2013	Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Persistente	6 a 11 anos	360	Multicêntrico - África do Sul, Hungria, Espanha, Argentina	fumarato de rupatadina	Primário: T4SS após quatro semanas de tratamento Secundário: PRQLQ na linha base, após 28 e 42 dias de tratamento; T4SS após 42 dias de tratamento; média do T5SS no período de 42 dias de tratamento.

Fonte: Autoral

4.2. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Os estudos clínicos aleatorizados, controlados por placebo e duplo-cego são considerados o “padrão-ouro” em evidência clínica, devido ao seu rigor metodológico e capacidade de minimizar vieses e fatores de confusão (SCHULZ *et al.*, 2010). Os critérios de avaliação do relato são muito importantes para um estudo clínico, uma vez que isso pode afetar e influenciar resultados. São 26 critérios, que estão especificados no guia atualizado para publicação de estudos paralelos e aleatorizados, e foram utilizados para definir a qualidade da transparência dos relatos dos artigos incluídos (SCHULZ *et al.*, 2010). O Quadro 5, apresenta um resumo dos resultados observados na avaliação da transparência dos relatos selecionados.

Quadro 5 – Síntese dos resultados de avaliação da transparência dos relatos dos estudos clínicos

	Critérios especificados no checklist do CONSORT atendidos		Comentários
	Atende completamente (dos 26 critérios)	Atende parcialmente (dos 26 critérios)	
Lai <i>et al.</i> (2002)	17	2	Menor pontuação
Hsieh <i>et al.</i> (2004)	16	3	Menor pontuação
De Blic <i>et al.</i> (2005)	23	1	Maior pontuação
Potter <i>et al.</i> (2005)	22	1	Maior pontuação
Chen <i>et al.</i> (2006)	20	3	Pontuação intermediária
Lee <i>et al.</i> (2009)	17	3	Pontuação intermediária
Potter <i>et al.</i> (2013)	22	1	Maior pontuação

Fonte: Autoral

A avaliação detalhada dos critérios estabelecidos no checklist do CONSORT está indicada no Quadro 6.

Quadro 6 – Avaliação da qualidade do relato dos artigos incluídos nesta revisão. Critérios definidos a partir do guia atualizado para publicação de estudos paralelos e aleatorizados (SCHULZ *et al.*, 2010).

Check List Informações - CONSORT	Características do check list - CONSORT	Artigo - Autor (ano)						
		Lai <i>et al.</i> (2002)	Hsieh <i>et</i> <i>al.</i> (2004)	de Blic <i>et</i> <i>al.</i> (2005)	Potter <i>et</i> <i>al.</i> (2005)	Chen <i>et</i> <i>al.</i> (2006)	Lee <i>et al.</i> (2009)	Potter <i>et</i> <i>al.</i> (2013)
Título e resumo	Identificação se o estudo é aleatorizado no título			✓	✓	✓		✓
	Sumário estruturado com: desenho do estudo, métodos, resultados e conclusão	✓	✓*	✓	✓	✓	✓	✓
Introdução Background e objetivos	Embasamento científico e explicação do raciocínio	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Objetivos específicos e hipótese	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Métodos	Descrição do desenho do estudo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Participantes - critérios de elegibilidade	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Participantes - configurações e locais onde os dados foram coletados			✓	✓	✓*	✓*	✓
	Intervenções - informações suficientes para replicar o estudo (como e quando foram administradas)	✓*	✓*	✓	✓	✓	✓	✓
	Outcomes - desfecho							
	Resultados primários e secundários pré-especificados e definidos (como e quando foram avaliados)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Tamanho de amostra (n)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Aleatorização - Métodos de aleatorização	✓	✓	✓	✓	✓*	✓*	✓*
	Cegamento	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Análise e métodos estatísticos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Resultados	Fluxograma de participantes – para cada grupo indicar número de participantes que foram aleatoriamente designados, qual tratamento e análise do desfecho primário; indicar exclusões, desistências e mudanças após aleatorização com justificativas	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓

Check List Informações - CONSORT	Características do check list - CONSORT	Artigo - Autor (ano)						
		Lai <i>et al.</i> (2002)	Hsieh <i>et al.</i> (2004)	de Blic <i>et al.</i> (2005)	Potter <i>et al.</i> (2005)	Chen <i>et al.</i> (2006)	Lee <i>et al.</i> (2009)	Potter <i>et al.</i> (2013)
Resultados	Recrutamento - períodos de recrutamento			✓	✓			✓
	Linha base de dados - tabela contendo características demográficas e clínicas iniciais para cada grupo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Números analisados - número de participantes em cada grupo e como foi feita a análise dos dados	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Outcomes - desfecho e estimativa - para cada desfecho (primário e secundário) demonstrar resultados de cada grupo, o efeito estimado e sua precisão	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Análises auxiliares - resultados de outras análises realizadas no estudo (subgrupos, análises ajustadas, análises exploratórias)			✓	✓	✓		✓
	Evento adverso - efeitos colaterais ou eventos adversos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Discussão	Limitações do estudo (viés, imprecisão, multiplicidade de análises)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Generalização - validade e aplicabilidade	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Interpretação consistente dos resultados, balanceando risco/benefício e outras evidências	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Outras informações	Nome e registro do número do estudo							
	Protocolos - se disponível, onde pode ser encontrado e acessado							
	Financiamentos - fontes de financiamento e suporte ao estudo			✓		✓**		

Fonte: Autoral

Legenda: ✓: Atende aos critérios estabelecidos; ✓*: Atende parcialmente aos critérios estabelecidos; ✓**: Especifica que não atende ao critério.

Dos sete artigos incluídos nesta revisão os trabalhos de Lai *et al.* (2002), Hsieh *et al.* (2004) e Lee *et al.* (2009) não indicam no título que o estudo era aleatorizado. Apesar de ter um sumário, o trabalho de Hsieh *et al.* (2004) não atende completamente aos critérios estipulados pelo CONSORT, como apresentação do desenho do estudo e a metodologia se mostra incompleta no sumário.

Já os trabalhos de Lai *et al.* (2002), Hsieh *et al.* (2004), Chen *et al.* (2006) e Lee *et al.* (2009), não informaram os locais onde os estudos foram realizados. Apesar de não apresentar essa informação de modo claro, os estudos conduzidos por Chen *et al.* (2006) e Lee *et al.* (2009) descrevem que obtiveram aprovação do Comite de Ética e Conselho de Revisão Institucional Hospitalar da Universidade Médica Chung Shan em Taiwan.

Os trabalhos de Chen *et al.* (2006), Lee *et al.* (2009) e Potter *et al.* (2013) não descrevem o método de aleatorização utilizado. Com exceção do Potter *et al.* (2013), outro critério que foi atendido parcialmente por todos os estudos, foi referente a apresentação de um fluxograma dos participantes na seção de resultados. Todos os artigos descrevem as informações contidas nesse critério, porém não apresentam uma representação visual, sendo considerado um critério parcialmente atendido.

Os grupos de pesquisa Lai *et al.* (2002), Hsieh *et al.* (2004), Potter *et al.* (2005) Lee *et al.* (2009) e Potter *et al.* (2013), não mencionam financiamento ou suporte de indústrias farmacêuticas aos seus estudos. Somente Chen *et al.* (2006) relata que não houve nenhum tipo de suporte da indústria farmacêutica, e apenas De Blic *et al.*, (2005) recebeu financiamento de (indústria ou instituição de pesquisa) para seu estudo.

Todos os trabalhos apresentaram as seguintes características: embasamento científico e explicação do raciocínio; objetivo específico e hipótese; descrição do desenho do estudo; critérios de elegibilidade dos participantes; descrição dos desfechos primários e secundários; tamanho de amostra (n); cegamento; análises e métodos estatísticos; tabela descritiva com as características demográficas e clínicas iniciais para cada grupo; número de participantes em cada grupo e suas respectivas análises; estimativas e resultados para cada desfecho; eventos adversos durante o estudo; limitações encontradas; generalização e aplicabilidade; e interpretação consistente dos dados obtidos.

O trabalho de De Blic *et al.* (2005), Potter *et al.* (2005) e Potter *et al.* (2013) foram os artigos que atenderam quase todos os requisitos, sendo considerados de qualidade superior em relação aos demais.

Vale ressaltar que apenas o artigo de Potter *et al.* (2013) foi realizado após a criação do guia para publicação de estudos paralelos e aleatorizados (2010), o que impacta a avaliação da qualidade dos artigos incluídos. Apesar disso, todos os trabalhos desta revisão demonstraram comprometimento com a metodologia científica, e trouxeram a maior parte das informações necessárias para a replicação e comparação com outros trabalhos descritas ao longo do artigo.

A avaliação da qualidade do relato dos estudos selecionados indicou a primeira limitação na avaliação do efeito de AH de segunda geração na qualidade de vida de crianças com RA. O número de artigos disponíveis é pequeno, os trabalhos selecionados datam de pelo menos 10 anos e a ausência de informações completas, consistentes e comparáveis, podem resultar em conclusões menos confiáveis, e prejudicar a identificação de padrões e tendências nos estudos, limitando a generalização dos resultados para a população de interesse, contexto ou intervenções.

Embora a transparência do relato dos estudos selecionados tenha indicado limitações, a ferramenta utilizada para avaliação de qualidade de vida em crianças com RA foi a mesma em todos os trabalhos: o PRQLQ. O uso da mesma metodologia validada permite maior consistência na comparação dos resultados obtidos em diferentes estudos.

4.3. Anti-histamínicos de segunda geração descritos

Dos artigos incluídos nesta revisão, três utilizam dicloridrato de levocetirizina nos grupos de intervenção De Blic *et al.* (2005), Potter *et al.* (2005) e Lee *et al.* (2009). Desses estudos, o de Lee *et al.* (2009) incluiu um grupo de intervenção com dicloridrato de cetirizina. Nos trabalhos de Hsieh *et al.* (2004) e Chen *et al.* (2006) os grupos de intervenção são dicloridrato de cetirizina e montelucaste de sódio – um medicamento da família dos antagonistas dos receptores de leucotrieno, indicado para prevenção da asma, broncoespasmo induzido por exercício, RA e urticária (HSIEH *et al.*, 2004). O estudo de Potter *et al.* (2013) avalia o efeito do fumarato de

rupatadina. E finalmente, o trabalho de Lai *et al.* (2002) estuda em grupos paralelos as intervenções com dicloridrato de cetirizina, fumarato de cetotifeno e oxatomida. Em todos os trabalhos incluídos o grupo controle foi placebo. O Quadro 7 apresenta os diferentes AH de segunda geração utilizados como intervenção em cada estudo incluído nessa revisão.

Quadro 7 – AH de segunda geração descritos nos estudos clínicos

Artigos AH	Lai <i>et al.</i> (2002)	Hsieh <i>et al.</i> (2004)	De Blic <i>et al.</i> (2005)	Potter <i>et al.</i> (2005)	Chen <i>et al.</i> (2006)	Lee <i>et al.</i> (2009)	Potter <i>et al.</i> (2013)
dicloridrato de cetirizina	X*	X**			X**	X	
dicloridrato de levocetirizina			X	X		X	
fumarato de cetotifeno	X*						
fumarato de rupatadina							X

Fonte: Autoral

Legenda: *oxatomida – AH de primeira geração; **montelucaste de sódio – antagonista receptor de leucotrienos

A análise dos AH de segunda geração estudados nos trabalhos selecionados sugere que a avaliação do efeito da intervenção da qualidade de vida de crianças não é um desfecho considerado relevante ou comumente incluído como secundário nos estudos de RA para a população de crianças em tratamento para redução dos sintomas. Embora a literatura relate o impacto nas rotinas do sono, habilidade física e competências emocionais e intelectuais de crianças, as avaliações objetivas de qualidade de vida, utilizando metodologias validadas, é restrita a poucas moléculas de AH de segunda geração listadas como MIP. Dos quatro AH de segunda geração descritos na literatura abordada nessa revisão, apenas um deles, dicloridrato de levocetirizina, é considerado MIP no Brasil (SAÚDE, 2021). Os demais são medicamentos que podem ser adquiridos com prescrição e sem retenção de receita médica (Ministério da Saúde).

Também são escassos os estudos incluindo diferentes AH segunda geração em grupos paralelos, que permitiriam comparar diferenças estatisticamente

significativas nos desfechos de qualidade de vida. Para os AH estudados, a heterogeneidade entre os trabalhos publicados, a dificuldade de acessar os dados brutos dos estudos – já que datam de mais de 10 anos – e a falta de consistência na avaliação dos parâmetros de qualidade de vida prejudicam a comparação entre os diferentes estudos e a síntese dos dados. Uma vez que esses medicamentos são de fácil acesso devido a sua comprovada eficácia e segurança, a avaliação objetiva do desfecho de qualidade de vida poderia auxiliar a orientação farmacêutica, ajudando na escolha informada de medicamentos assertivos, garantindo uma melhora dos sintomas de RA e à adesão ao tratamento.

4.4. Efeito dos AH na qualidade de vida em crianças

4.4.1. População do estudo

A idade da população estudada, entre 2 e 12 anos, considerou a definição utilizada pelo Estatuto da Criança e do Adolescente (BRASIL, 1990). Apesar do PRQLQ ser válido apenas para a população entre 6 e 12 anos, devido a características específicas da validação e aplicação do questionário, encontrou-se um artigo, *Chen et al.* (2006), que avaliava a população específica de 2 a 6 anos.

Dentro do contexto de RA, essa população é muito relevante, já que é amplamente afetada por essa doença e poucos estudos são realizados nesse grupo. Dessa forma, nesta revisão integrativa, optou-se por manter a população investigada em crianças com idades de 2 a 12 anos.

4.4.2. População de 2-6 anos

Dos estudos selecionados, apenas um avaliou os efeitos da intervenção na qualidade de vida em crianças com 2-6 anos. Em *Chen et al.* (2006), os autores compararam a eficácia clínica de dicloridrato de cetirizina (5 mg) com montelucaste de sódio (4 mg) no tratamento de PAR. O estudo monocêntrico foi realizado em 12 semanas e, a cada 4, os pacientes retornavam à consulta para reavaliação. Embora os autores não tenham apresentado como foi realizado o cálculo do tamanho de amostra, eles informaram que dos 102 pacientes iniciais que foram triados para o estudo, os 60 que atenderam aos critérios de inclusão, completaram o estudo. Os

autores realizaram a análise “*intent-to-treat*” (ITT), incluindo todos os participantes selecionados para o estudo, independente de terem completado o tratamento conforme o protocolo. Essa análise ajuda a minimizar vieses e resulta em uma avaliação mais correta da eficácia dos medicamentos (ICH - Harmonised Guideline, 2016).

O autor relata que as características iniciais dos grupos do estudo eram semelhantes, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre as populações, e conclui que, após 12 semanas, dicloridrato de cetirizina e montelucaste de sódio foram eficazes em reduzir os sintomas de RA. Os dados de qualidade de vida obtidos através do questionário são apresentados como a média global \pm desvio padrão e indicam redução da pontuação do questionário PRQLQ de $-31,5 \pm 23,3$ para dicloridrato de cetirizina vs. $-3,85 \pm 5,56$ para placebo. A redução da pontuação do questionário na avaliação realizada pelos autores é um indicativo da melhoria da qualidade de vida das crianças avaliadas. Como a população estudada foi de crianças entre 2-6 anos, consideradas não capazes de responder de maneira independente as questões do PRQLQ, o protocolo do estudo requeria que os pais ou cuidadores respondessem pelas crianças durante as consultas de avaliação. Nesse caso, a utilização da metodologia não está validada, prejudicando as conclusões obtidas nesse estudo. Portanto, o resultado para o desfecho secundário de qualidade de vida em crianças de 2-6 anos foi considerado inconclusivo.

4.4.3. População de 6 a 12 anos

Os outros seis estudos selecionados nesta revisão avaliaram o efeito de AH de segunda geração em crianças de 6-12 anos.

Em Lai *et al.* (2002), os autores avaliaram o efeito de dicloridrato de cetirizina (10 mg, uma vez ao dia), fumarato de cetotifeno (1 mg, duas vezes ao dia) e oxatomida (1mg/kg, duas vezes ao dia) na qualidade de vida de 69 crianças com PAR. Os autores realizaram a análise dos resultados de qualidade de vida geral no início e ao final do estudo (semana 12), e observaram redução significativa das pontuações obtidas para oxatomida e dicloridrato de cetirizina comparados ao placebo, embora não tenham observado diferença estatística entre os tratamentos. O fumarato de cetotifeno não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado com placebo.

Em Hsieh *et al.* (2004), os autores avaliaram as intervenções de dicloridrato de cetirizina (10 mg) e montelucaste de sódio (5 mg), uma vez ao dia por um período de 12 semanas em crianças com PAR. Neste estudo monocêntrico, 60 pacientes foram incluídos e aleatorizados nos grupos das intervenções ou placebo e retornaram à clínica a cada 4 semanas para a coleta dos cartões diários de avaliação de sintomas. O impacto na qualidade de vida foi avaliado aplicando o questionário PRQLQ às crianças incluídas no estudo, que o responderam no início e ao final do estudo. As pontuações do questionário obtidas para os diferentes grupos foram comparadas usando a análise de variância de dois-fatores (ANOVA). A análise dos valores de PRQLQ mostrou uma redução significativa ($p<0.01$) para dicloridrato de cetirizina e montelucaste de sódio, após três meses de tratamento, indicando melhora significativa na qualidade de vida geral das crianças entre os voluntários dos dois grupos de intervenção – Cetirizina e Montelucaste – quando comparados aos do grupo placebo.

O trabalho de De Blic *et al.* (2005), avaliou, como objetivo primário, a eficácia do uso de 5 mg de dicloridrato de levocetirizina uma vez ao dia para o tratamento de SAR em crianças de 6 a 12 anos, ao longo de duas semanas de tratamento. A eficácia nas semanas 4 e 6, o efeito na congestão nasal e o impacto na qualidade de vida foram avaliados como desfechos secundários. O estudo foi realizado com 177 crianças, em 41 centros distribuídos na França e Alemanha. Os dois grupos de tratamento e controle eram semelhantes em relação a demografia e suas características no início do estudo e a análise de ITT foi aplicada na população. Os resultados de PRQLQ foram avaliados em todas as visitas e apresentados como melhora absoluta ou porcentagem de melhora comparado à linha base na pontuação de PRQLQ. A pontuação na semana 2 no grupo de tratamento com dicloridrato de levocetirizina foi de 0,85 - maior do que a pontuação observada com o grupo placebo (0,51) - e permaneceu maior que placebo nas semanas 4 e 6 (1,19 e 1,55, respectivamente). A melhora na linha base para cada um dos domínios de PRQLQ (sintomas nasais, sintomas oculares, problemas práticos, outros sintomas e limitações em atividades) também foi observada para os grupos intervenção e placebo, nas semanas 2, 4 e 6, embora o grupo Levocetirizina tenha atingido e mantido uma pontuação melhor ao longo de todo o estudo. Uma das limitações desse artigo, foi a ausência de análises estatísticas comparativas entre o grupo tratado (Levocetirizina) e o grupo placebo, no quesito qualidade de vida – Avaliação global e

dos domínios individuais, – não sendo possível concluir a diferença na qualidade de vida entre os grupos intervenção e controle.

O artigo publicado por Potter *et al.* (2005), avaliou os efeitos do tratamento de PAR com 5 mg de dicloridrato de levocetirizina uma vez ao dia comparado com placebo, em crianças de 6 a 12 anos, distribuídas em 24 centros de pesquisa na África do Sul. Em sua metodologia o autor relata que o questionário PRQLQ foi respondido na seleção dos voluntários do estudo, na primeira visita (linha base) e nas três visitas subsequentes – ocorridas uma vez por semana, por quatro semanas consecutivas. O autor destaca que na linha base os dois grupos apresentaram características muito similares, mas que nas avaliações seguintes, o grupo tratado apresentou uma melhora significativa nos cinco domínios abordados no questionário e na pontuação geral da qualidade de vida em comparação com o grupo placebo, nas visitas 2 e 3, ou seja, após uma e duas semanas de tratamento. Na última semana do estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, que foi atribuída ao efeito placebo, mas que pode ser resultante do prognóstico positivo da PAR. O autor conclui que o tratamento com dicloridrato de levocetirizina teve um efeito benéfico na qualidade de vida e na avaliação global da evolução da doença na população de interesse, e confirma resultados observados anteriormente na população adulta.

O artigo publicado em 2009 por Lee *et al.*, compara dois AH de segunda geração, dicloridrato de levocetirizina e dicloridrato de cetirizina, com controle placebo, em crianças de 6 a 12 anos com PAR. O autor relata que a eficácia de cetirizina na pontuação total dos sintomas é estatisticamente superior à do cloridrato de levocetirizina nas semanas 8 e 12. Na semana 4, a eficácia na redução total dos sintomas dos dois grupos tratados é superior ao placebo, não apresentando diferença estatística entre si. Ambas as moléculas reduziram significativamente a média global do PRQLQ após os três meses de tratamento em relação ao placebo, embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significativas entre elas. Um ponto importante abordado na discussão desse artigo é que a maioria dos estudos apontam que o dicloridrato de levocetirizina seria mais eficaz na redução e alívio dos sintomas de RA, já que é o estereoisômero da molécula que efetivamente tem ação, e, por isso, indicada como o mais potente. Apesar disso, o resultado apresentado por Lee *et al.* (2009) mostrou que o grupo tratado com o dicloridrato de cetirizina apresentou uma melhor eficácia na avaliação total da redução dos sintomas de RA, no fluxo expiratório nasal (nPEF) e na redução da pontuação do questionário de

qualidade de vida, indicando sua superioridade para o desfecho de interesse nessa revisão.

O artigo publicado em 2013 por Potter *et al.*, utilizou como intervenção o AH de segunda geração fumarato de rupatadina em solução oral (1 mg/ml) como tratamento para crianças de 6 a 12 anos com RA persistente. Como avaliação do impacto na qualidade de vida, os pesquisadores aplicaram o questionário PRQLQ no início, 28 e 42 dias após o início do estudo. Esse artigo mostra que em 28 dias, houve melhora significativa em quatro dos cinco domínios do questionário, não sendo observado somente no domínio Outros Sintomas. Já após 42 dias, o autor relata que o único domínio que apresentou diferença estatisticamente significativa foi o de Sintomas Nasais, o autor atribui esse achado ao efeito placebo. Desse modo, o autor conclui que o fumarato de rupatadina melhora a qualidade de vida rapidamente, sendo uma escolha segura e eficaz para o tratamento de RA persistente.

O Quadro 8 compila as informações de duração dos estudos, o tempo em que o questionário PRQLQ foi aplicado e o tipo de avaliação apresentada (média global ou avaliação por domínios) para os trabalhos incluídos nessa revisão, considerando a população de crianças de 6 - 12 anos.

Quadro 8 – Duração dos estudos, tempo de aplicação do questionário PRQLQ e tipo de avaliação apresentada (média global ou avaliação por domínios) para os trabalhos incluídos nessa revisão, considerando a população de crianças de 6 - 12 anos.

Artigos Característica	Lai <i>et al.</i> (2002)	Hsieh <i>et al.</i> (2004)	De Blic <i>et al.</i> (2005)	Potter <i>et al.</i> (2005)	Lee <i>et al.</i> (2009)	Potter <i>et al.</i> (2013)
Duração do estudo	12 semanas	12 semanas	6 semanas	4 semanas	12 semanas	6 semanas
Aplicação do PRQLQ	Início e final*	Início e final*	Todas as visitas	Todas as visitas	Início e final*	Início, 4 ^a e 6 ^a semana**
Análise PRQLQ	Média global	Média global	Por domínio	Média global	Média global	Por domínio

Fonte: Autoral

Legenda: *final das 12 semanas de tratamento; **autor refere como dia 0, 28 e 42 dias após início do estudo.

Os trabalhos de Lai *et al.* (2002), Hsieh *et al.* (2004), Potter *et al.* (2005) e Lee *et al.* (2009) avaliaram a média global dos resultados de qualidade de vida em todos os domínios obtidos através do PRQLQ. Os resultados apresentados indicaram uma melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida em crianças tratadas com dicloridrato de cetirizina (Lai *et al.*, 2002; Hsieh *et al.* (2004); Lee *et al.*, 2009), dicloridrato de levocetirizina (Potter *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2009), e oxatomida, um AH de primeira geração (Lai *et al.*, 2002). Além disso, Lai *et al.* (2002), incluiu em sua análise o fumarato de cetotifeno, que é um AH de segunda geração, mas que não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo para a pontuação de qualidade de vida geral obtidos por meio do questionário PRQLQ.

O estudo realizado por De Blic *et al.* (2005), por sua vez, mostrou uma diferença na linha base entre o início e o final do estudo (12 semanas), tanto para o grupo tratado – Levocetirizina – quanto para o placebo. O grupo sugere que há uma melhora na qualidade de vida de crianças entre 6 e 12 anos tratadas, mas a análise foi considerada inconclusiva, já que não é observado as análises estatísticas entre os grupos, mostrando efetivamente a melhoria descrita. Já o trabalho de Potter *et al.* (2013) conclui que o fumarato de rupatadina resulta em melhora estatisticamente significativa de quatro dos cinco domínios do questionário de qualidade de vida, além de melhorar significativamente a qualidade de vida geral de crianças com RA persistente.

4.5. Impacto dos AH na qualidade de vida de crianças com diferentes tipos de RA

Nesta revisão, os estudos incluídos de acordo com os critérios de inclusão e elegibilidade relataram o efeito de AH de segunda geração na qualidade de vida de crianças com SAR, PAR e persistente. Não foram encontrados relatos de estudos na população de interesse com RA intermitente, como evidenciado no Quadro 9 abaixo.

Quadro 9 – Tipos de RA descritas nos estudos clínicos

Artigos Tipo de RA \ Artigos	Lai <i>et al.</i> (2002)	Hsieh <i>et al.</i> (2004)	De Blic <i>et al.</i> (2005)	Potter <i>et al.</i> (2005)	Chen <i>et al.</i> (2006)	Lee <i>et al.</i> (2009)	Potter <i>et al.</i> (2013)
PAR	X	X		X	X	X	
SAR			X				
Persistente							X
Intermitente							

Fonte: Autoral

A qualidade de vida na população de crianças de 6 a 12 anos com SAR foi estudada apenas no artigo de De Blic *et al.*, 2005. Como reportado na seção anterior, o tratamento com dicloridrato de levocetirizina em crianças com SAR resultou em melhora nas pontuações de qualidade de vida em relação ao placebo, nas semanas 2, 4 e 6. Porém, o autor apresenta apenas uma discussão dos resultados observados para qualidade de vida, sem realizar a análise de comparação de grupos. Portanto, para crianças de 6 a 12 anos, com SAR, os resultados descritos nos trabalhos incluídos nessa revisão não são suficientes para definir uma conclusão robusta do impacto do uso de AH de segunda geração na qualidade de vida.

Dos sete trabalhos incluídos nesta revisão, cinco avaliaram a população pediátrica com PAR. O trabalho de Chen *et al.* (2006) apresenta os resultados na população de 2-6 anos, solicitando que os pais ou cuidadores respondam o questionário PRQLQ. Os autores relatam a melhora da qualidade de vida na população de interesse sob intervenção de dicloridrato de cetirizina. Porém, por não ser a metodologia validada pelos autores que desenvolveram a ferramenta PRQLQ, a avaliação do efeito de dicloridrato de cetirizina na qualidade de vida em crianças com 2-6 anos, com PAR foi considerada inconclusiva nesta revisão integrativa.

Já os outros quatro artigos que avaliam PAR, apresentam resultados para a população pediátrica de 6-12. O estudo publicado por Lai *et al.*, em 2002, mostrou que o uso de dicloridrato de cetirizina, quando comparado com o placebo, foi eficaz na melhoria da qualidade de vida ($p<0.01$). Enquanto que o outro AH de segunda geração, fumarato de cetotifeno, não demonstrou melhora estatisticamente significativa vs placebo. Esse autor também apresenta dados referentes ao AH de primeira geração, oxatomida, que melhora significativamente a qualidade de vida de

crianças com PAR ($p<0.01$ vs placebo). No trabalho de Hsieh *et al.* (2004), a análise dos valores de PRQLQ mostrou uma redução significativa ($p<0.01$ vs placebo) para dicloridrato de cetirizina, após três meses de tratamento, indicando melhora significativa na qualidade de vida geral das crianças. O trabalho de Potter *et al.* (2005), reporta melhora significativa nos cinco domínios abordados no questionário e na pontuação geral da qualidade de vida em comparação com o grupo placebo, nas visitas 2 e 3, ou seja, após 1 e 2 semanas de tratamento com dicloridrato de levocetirizina. O estudo publicado por Lee *et al.* (2009) compara dicloridrato de cetirizina e dicloridrato de levocetirizina com placebo em crianças com 6-12 anos com PAR. Os autores reportam melhora nas pontuações de qualidade de vida para os dois ingredientes ativos estudados em comparação ao placebo. Não há diferença significativa entre os dois grupos de tratamento, embora numericamente os resultados com dicloridrato de cetirizina tenham sido superiores.

A síntese dos estudos apresentados sugere que o uso de AH de segunda geração em crianças de 6-12 anos, com PAR pode melhorar a qualidade de vida, especialmente quando tratadas com dicloridrato de cetirizina e dicloridrato de levocetirizina.

Nos casos de RA persistente, apenas o trabalho de Potter *et al.* (2013) apresenta dados na população pediátrica com 6-12 anos. Em uma avaliação robusta, os autores concluem que o fumarato de rupatadina melhora a qualidade de vida nas primeiras semanas de uso para o tratamento da RA persistente.

Portanto, essa revisão sugere que, nos casos de PAR na população de crianças de 6-12 anos, o uso de dicloridrato de cetirizina ou dicloridrato de levocetirina no tratamento de RA pode também resultar em melhora da qualidade de vida. Para RA persistente, o uso de fumarato de rupatadina na população de 6 a 12 anos mostrou-se efetivo na melhora da qualidade de vida. O relato de apenas um estudo incluindo essa população e molécula sugere a necessidade de outros trabalhos que confirmem a generalização das conclusões apresentadas.

Para a população de 2-6 anos com PAR e de 6-12 anos com SAR, os resultados reportados na literatura sugerem uma melhora na qualidade de vida, apesar de serem considerados inconclusivos, como descrito nas seções anteriores.

5. Considerações finais

Esta revisão integrativa da literatura teve como objetivo avaliar o impacto dos AH de segunda geração na qualidade de vida de crianças com RA. Os estudos selecionados apresentaram resultados variados, com algumas limitações metodológicas e escassez de dados consistentes e comparáveis. No entanto, foi possível identificar algumas tendências e conclusões preliminares.

Em relação à qualidade dos estudos incluídos, a maioria apresentou limitações, como a falta de informações completas e comparáveis, a ausência de análise ITT e dados recentes, já que a data de publicação mais recente é de 2013. Além disso, a quantidade de artigos disponíveis é pequena, o que pode prejudicar a identificação de padrões e tendências nos estudos e limitar a generalização dos resultados para a população de interesse, contexto ou intervenções.

Os AH de segunda geração estudados nos trabalhos selecionados foram dicloridrato de levocetirizina, dicloridrato de cetirizina, fumarato de rupatadina e fumarato de cetotifeno, sendo que, no Brasil, apenas o dicloridrato de levocetiriza está entre os MIPs. Os resultados sugerem que a avaliação do efeito da intervenção na qualidade de vida de crianças não é um desfecho considerado relevante ou comumente incluído como secundário nos estudos de RA para a população de crianças em tratamento para redução dos sintomas.

A melhora na qualidade de vida foi observada em crianças de 6 a 12 anos tratadas com dicloridrato de cetirizina e dicloridrato de levocetirizina para PAR e fumarato de rupatadina para RA persistente. No entanto, os resultados para a população de 2 a 6 anos com PAR e de 6 a 12 anos com SAR foram considerados inconclusivos.

Em vista do exposto, esta revisão integrativa sugere que o uso de AH de segunda geração pode melhorar a qualidade de vida de crianças com PAR e RA persistente, especialmente dicloridrato de cetirizina e dicloridrato de levocetirizina. No entanto, são necessários mais estudos com metodologias robustas e atualizadas para confirmar e ampliar esses resultados, bem como investigar o impacto desses medicamentos na qualidade de vida de crianças com outros tipos de RA e em diferentes faixas etárias.

6. Aspectos Éticos

Amparado pela resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, não prevê-se a necessidade de uma avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, dado que o projeto descrito foi realizado por meio de uma revisão da literatura científica disponível nas bases de dados relacionadas na parte de materiais e métodos.

7. Referências

ASBAI, Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Anti-histamínicos ou Antialérgicos. Disponível em: <https://asbai.org.br/anti-histaminicos-ou-antialergicos/>. Acesso em: 09 fev. 2023.

ASBAI, Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Rinite Alérgica: Material Educativo. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/secao.asp?s=81&id=302>. Acesso em: 25 dez. 2022.

ASHER, M. Innes et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. **The Lancet**, v. 368, n. 9537, p. 733-743, 2006.

BAUCHAU, V.; DURHAM, S. R. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. **Allergy**, v. 60, n. 3, p. 350-353, 2005.

BELL, J. **MGH Guides. Literature Reviews: Systematic, Scoping, Integrative: Introduction to Literature Reviews**. Disponível em: <<https://libguides.massgeneral.org/reviews>>. Acesso em 04 de dez. de 2023.

BOUSQUET, J. Jean et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. **Clinical and translational allergy**, v. 9, n. 1, p. 44, 2019 (a).

BOUSQUET, Jean et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 3, p. 864-879, 2019 (b).

BOUSQUET, Jean et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. **Allergy**, v. 63, p. 8-160, 2008.

BRASIL, Constituição. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, v. 128, n. 187, 1990. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm. Acesso 12 de jan. de 2023

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – **Brasília: Ministério da Saúde**, 2010. 160 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos - Cadernos de Atenção Básica, n. 25) - ISBN 978-85-334-1699-4. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_respiratorias_cronicas.pdf. Acesso em 14 de jan. de 2023.

BROŽEK, Jan L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines — 2016 revision. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 4, p. 950-958, 2017.

CALDEIRA, Leonor Esteves et al. Rinite alérgica – Classificação, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Rev Port Imunoalergologia**, v. 29, n. 2, p. 95-106, 2021.

CAMELO-NUNES, Inês Cristina; SOLÉ, Dirceu. Rinite alérgica: indicadores de qualidade de vida. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, p. 124-133, 2010

CHEN, Shuei-Tu et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2–6 yr. **Pediatric allergy and immunology**, v. 17, n. 1, p. 49-54, 2006.

CHURCH, Martin K. et al. The scope of pharmacological and clinical effects of modern antihistamines, with a special focus on rupatadine: proceedings from a satellite symposium held at the 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, December 8, 2009. **The World Allergy Organization Journal**, v. 3, n. Suppl 1, p. S1, 2010.

CNS, Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466/12 – Pesquisa e Testes em Seres Humanos. 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em 28 dez. 2022.

CRIADO, Paulo Ricardo et al. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 85, p. 195-210, 2010.

DE BLIC, Jacques et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. **Pediatric allergy and immunology**, v. 16, n. 3, p. 267-275, 2005.

HIGGINS, Julian PT et al. (Ed.). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. John Wiley & Sons, 2019. Version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em 25 de fev. 2023.

HSIEH, Jie-Cheng et al. A comparison of cetirizine and montelukast for treating childhood perennial allergic rhinitis. **Pediatric Asthma, Allergy & Immunology**, v. 17, n. 1, p. 59-69, 2004.

IBIAPINA, Cássio da Cunha et al. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, p. 230-240, 2008.

ICH – Harmonised Guideline International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice, E6 (R2). **Current Step 4 version dated**, 2016. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. Acesso em 02 de out. de 2023.

JUNIPER, Elizabeth F. et al. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 101, n. 2, p. 163-170, 1998. Tradução oficial para português de 2017.

LEE, Chih-Fang et al. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. **Pediatric allergy and immunology**, v. 20, n. 5, p. 493-499, 2009.

LIU, Jiaomei. et al. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **PLoS ONE** v. 15, n. 2, p. e0228533, 2020.

LOEKMANWIDJAJA, J. et al. Sleep disorders in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 84, n. 2, p. 178–184, 1 mar. 2018.

MALONE, Daniel C. et al. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 99, n. 1, p. 22-27, 1997.

MIMS, James W. Epidemiology of allergic rhinitis. In: **International forum of allergy & rhinology**. 2014. p. S18-S20.

MIN, Yang-Gi. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 2, n. 2, p. 65-76, 2010.

Ministério da Saúde. **Entenda o significado das tarjas coloridas nas embalagens dos remédios**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/entenda-o-significado-das-tarjas-coloridas-nas-embalagens-dos-remedios>>. Acesso em: 01 dez. 2023.

MIR, Elias; PANJABI, Chandramani; SHAH, Ashok. Impact of allergic rhinitis in school going children. **Asia Pacific Allergy**, v. 2, n. 2, p. 93, 2012.

MIRANDA FILHO, Jorge Paulo de et al. Cuidados farmacêuticos e os medicamentos isentos de prescrição: uma revisão integrativa da literatura. **Monografia** - Curso de Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande. 2018.

NG, Kar Hui et al. Central nervous system side effects of first-and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. **Pediatrics**, v. 113, n. 2, p. e116-e121, 2004.

OERMANN, Marilyn H.; KNAFL, Kathleen A. Strategies for completing a successful integrative review. **Nurse Author & Editor**, v. 31, n. 3-4, p. 65-68, 2021.

PASTORINO, Antonio Carlos. Atualização de Condutas em Pediatria. **Sociedade de Pediatria de São Paulo - Departamento de Rinite Alérgica**, 2013. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/80.pdf>. Acesso em: 03 de outubro de 2023.

POTTER, Paul et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 24, n. 2, p. 144-150, 2013.

POTTER, Paul C. et al. Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 95, n. 2, p. 175-180, 2005.

ROSÁRIO, Cristine Secco; MURRIETA-AGUTTES, Margarita; ROSÁRIO FILHO, Nelson Augusto. Rinite Alérgica na Visão do Paciente. Artigo de Revisão. **Arquivo de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 1, p. 25-33, 2019.

Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Patorino AC, Tamashiro E, Kuschnir FC, Castro FFM, Romano FRR, Wandalsen GF, Chong-Neto HJ, Mello Jr JF, Silva LR, Rizzo MC, Miyake MM, Rosário Filho NA, Rubini NPM, Mion O, Camargos PA, Roithmann R, Godinho RN, Pignatari SN, Sih T, Anselmo-Lima WT, Solé D. IV Consenso Brasileiro sobre Rinites – 2017. **Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria**. Disponível em https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Consenso_Rinite_9_-27-11-2017_Final.pdf. Acesso em 18 dez. 2022.

SAKANO, Eulalia et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis-an update on allergic rhinitis. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 84, p. 3-14, 2018.

SAÚDE, Ministério da; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União. INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 86, DE 12 DE MARÇO DE 2021. Define a Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição. **Diário Oficial da União**: Edição: 51, Seção: 1, Página: 251, 17 março 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-86-de-12-de-marco-de-2021-309013946>. Acesso em 21 fev. 2023.

SIMONS, F. Estelle R. H1-receptor antagonists: comparative tolerability and safety. **Drug safety**, v. 10, n. 5, p. 350-380, 1994.

SCHULER IV, Charles Frank; MONTEJO, Jenny Maribel. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. **Immunology and Allergy Clinics**, v. 41, n. 4, p. 613-625, 2019.

SOLÉ, Dirceu et al. III Consenso Brasileiro de Rinites 2012. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 75, n. 6, p. 9-32, 2012.

SOTERIO, Karine Azeredo; DOS SANTOS, Marlise Araújo. A automedicação no Brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão. **Revista da Graduação**, v. 9, n. 2, 2016.

SCHULZ, Kenneth F. et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. **Annals of internal medicine**, v. 152, n. 11, p. 726-732, 2010. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232> Acesso em 02 de out. de 2023

WANG, Qian et al. Effect of allergic rhinitis on sleep in children and the risk factors of an indoor environment. **Sleep and Breathing**, v. 26, n. 3, p. 1265–1275, 1 set. 2022.

WISE, Sarah K. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. In: **International forum of allergy & rhinology**. 2018. p. 108-352.

TISSIANE LOPES

Assinado eletronicamente por: **TISSIANE LOPES**
Motivo: *I am the author of this document*
Data: 8 de dezembro de 2023 17:27 GMT-3

MAIRA SIMOES

Assinado eletronicamente por: **MAIRA SIMOES**
Motivo: *I have reviewed this document*
Data: 8 de dezembro de 2023 15:34 EST

TCC _TissianeTarossoLopes_final_TL

Relatório de auditoria final

2023-12-08

Criado em:	2023-12-08
Por:	TISSIANE LOPES (TLopes4@kenvue.com)
Status:	Assinado
ID da transação:	CBJCHBCAABAAQ4LAA1M5giN3Ab3WVQzX580GA0BSH484

Histórico de "TCC _TissianeTarossoLopes_final_TL"

- 📄 Documento criado por TISSIANE LOPES (TLopes4@kenvue.com)

2023-12-08 - 20:25:46 GMT - Endereço IP: 165.225.214.94

- ✓ TISSIANE LOPES (TLopes4@kenvue.com) autenticou com o Adobe Acrobat Sign.

Desafio: o usuário abriu o contrato.

2023-12-08 - 20:27:10 GMT

- ✓ TISSIANE LOPES (TLopes4@kenvue.com) autenticou com o Adobe Acrobat Sign.

Solicitação: o usuário concluiu a cerimônia de assinatura.

2023-12-08 - 20:27:44 GMT

- 🔗 Documento assinado eletronicamente por TISSIANE LOPES (TLopes4@kenvue.com)

Motivo da assinatura: I am the author of this document

Data da assinatura: 2023-12-08 - 20:27:46 GMT - Fonte da hora: servidor- Endereço IP: 165.225.214.94

- ✉️ Documento enviado por email para MAIRA SIMOES (msimoes5@kenvue.com) para assinatura

2023-12-08 - 20:27:47 GMT

- 📄 Email visualizado por MAIRA SIMOES (msimoes5@kenvue.com)

2023-12-08 - 20:32:08 GMT - Endereço IP: 104.47.58.126

- ✓ MAIRA SIMOES (msimoes5@kenvue.com) autenticou com o Adobe Acrobat Sign.

Desafio: o usuário abriu o contrato.

2023-12-08 - 20:33:25 GMT

- ✓ MAIRA SIMOES (msimoes5@kenvue.com) autenticou com o Adobe Acrobat Sign.

Solicitação: o usuário concluiu a cerimônia de assinatura.

2023-12-08 - 20:34:42 GMT

- 🔗 Documento assinado eletronicamente por MAIRA SIMOES (msimoes5@kenvue.com)

Motivo da assinatura: I have reviewed this document

Data da assinatura: 2023-12-08 - 20:34:43 GMT - Fonte da hora: servidor- Endereço IP: 165.225.220.153



Contrato finalizado.

2023-12-08 - 20:34:43 GMT