

Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração

Revision on efficacy and safety of antihistamines of first and second generation

Antonio Carlos Pastorino¹

Resumo

Objetivo: Revisar a eficácia e segurança dos principais anti-histamínicos de primeira e segunda geração. Os anti-histamínicos correspondem a um grupo extenso de medicamentos que vêm apresentando grandes avanços no conhecimento de suas ações e estão entre os agentes mais utilizados na prática clínica em diversas doenças alérgicas.

Método: Levantamento bibliográfico nos bancos de dados PubMed, Medline, LILACS, SCIELO e capítulos de livros nos últimos 10 anos, sendo incluídos artigos históricos.

Resultados: Nessa revisão são destacadas as principais características da histamina, as diferenças entre os receptores de histamina, o desenvolvimento dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração, sua classificação e os principais efeitos colaterais de cada grupo de anti-histamínicos.

Conclusão: A presente revisão não pretende esgotar o assunto sobre eficácia e segurança dos anti-histamínicos, mas destaca a falta de estudos bem conduzidos sobre eficácia dos anti-histamínicos de primeira geração e o número crescente de metanálises sobre farmacodinâmica, potência, eficácia e segurança dos anti-histamínicos de segunda geração.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):88-92: Histamina, antagonistas dos receptores H1 de histamina, receptores de histamina, antagonistas da histamina H1 não sedativos, efeitos adversos.

Introdução

Os anti-histamínicos constituem-se no grupo de medicamentos mais utilizados no tratamento das alergias e vem apresentando uma dramática evolução desde sua descoberta 70 anos atrás. A importância desses medicamentos se faz sentir pela quantidade de artigos e referências em pesquisa no PubMed com o termo anti-histamínicos, podendo chegar a mais de 32.000 entradas.

O isolamento da histamina de um fungo foi conseguido por Henry Dale e sua equipe de pesquisadores que demonstraram seus efeitos nos músculos lisos do intestino e trato respiratório de animais, causando vasoconstrição, estimulando a contratilidade cardíaca e induzindo a uma síndrome de "choque like" quando injetada em animais^{1,2}.

Abstract

Objective: To review the efficacy and safety of the main antihistamines of first and second generation. The antihistamines represent an extensive group of drugs that are showing great advances in knowledge of their actions and are among the most common agents used in clinical practice in various allergic diseases.

Method: Searches in PubMed, Medline, LILACS, SCIELO database and book chapters in the last 10 years, including historic articles.

Results: This review highlights the main features of histamine, the differences between histamine receptors, development of first and second generation antihistamines, their classification, and the main side effects of each group of antihistamines.

Conclusion: The present review is not intended to exhaust the subject on efficacy and safety of antihistamine, but it highlights the lack of well conducted studies of the efficacy of first-generation antihistamine and the rising number of meta-analysis of pharmacodynamics, potency, efficacy and safety of second-generation antihistamines.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):88-92: Histamine, histamine H1-receptor antagonists, histamine receptors, non-sedating histamine H1 antagonists, adverse event.

Somente em 1927, Best e colaboradores isolaram histamina de amostras de fígado e pulmão de seres humanos e assim essa amina pode ser considerada constituinte normal do corpo humano³. A pesquisa sobre os efeitos da histamina, acetilcolina e adrenalina, com consequente descoberta dos primeiros compostos anti-histamínicos, levou Bovet a receber o prêmio Nobel de Medicina em 1957.

Histamina e seus receptores

A histamina é uma amina de baixo peso molecular sintetizada a partir da L-histidina pela enzima histidina decarboxilase, que é expressa em várias células incluindo neurônios,

1. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da FMSUP.

células parietais da mucosa gástrica, mastócitos e basófilos e exerce seus efeitos através da ação em quatro tipos de receptores expressos em variados tipos celulares (Tabela 1). Também está envolvida na proliferação e diferenciação celular, hematopoiese, desenvolvimento embrionário, regeneração e cicatrização de feridas e na regulação do sistema imune pela ação nos receptores H4⁴⁻⁶.

Todos os receptores para histamina possuem sete domínios transmembrana que promovem a transdução do sinal extracelular através de proteína G para o intracelular. Estão em constante equilíbrio entre o estado ativo e inativo e desta forma os anti-histamínicos são hoje considerados agonistas inversos e não antagonistas de receptor⁴. Os anti-histamínicos têm maior afinidade pelos receptores na sua forma inativa promovendo o direcionamento dos receptores ativos para seu estado inativo (Figura 1).

A histamina acumulada em grânulos de mastócitos e basófilos tem um papel primordial na inflamação alérgica, sendo liberada dessas células após união do receptor FCεRI de alta afinidade com sua IgE correspondente. Os efeitos da histamina nas doenças alérgicas ocorrem através de receptores H1, mas hipotensão, taquicardia, hiperemia e cefaleia ocorrem através de receptores H1 e H2 na vasculatura e o prurido cutâneo e a congestão nasal ocorre através de receptores H1 e H3.

Anti-histamínicos de primeira e segunda geração

Os primeiros anti-histamínicos, conhecidos como clássicos ou de primeira geração, foram produzidos na pesquisa de neurofarmacologia e possuíam grandes efeitos neuropsicológicos devidos à sua habilidade em penetrar a barreira hemato-encefálica e pela sua não seletividade como antagonista de receptor da histamina, resultando em sonolência e efeitos adversos anticolinérgicos, antidopaminérgicos e antisserotoninérgicos. Na fase inicial de seu desenvolvimento, a pesquisa para novos anti-histamínicos levou à descoberta de antidepressivos tricíclicos e fenotiazídicos.

Entre os primeiros anti-histamínicos destacam-se a difenidramina, tripelenamina, clorfeniramina e prometazina que possuíam em comum, efeitos colaterais como sonolência, sedação e fadiga que promovem a redução das funções cognitivas, de memória e no desempenho psicomotor. Os efeitos anti-histamínicos no sistema nervoso central são primariamente os responsáveis pela toxicidade com potencial risco de vida desses agentes de primeira geração quando de superdosagem e já eram descritos logo após sua introdução no uso clínico⁷.

O maior avanço no desenvolvimento dos anti-histamínicos ocorreu com a introdução dos anti-histamínicos de segunda geração nos últimos 30 anos, com elevada potência, longa duração de ação e poucos efeitos adversos pela baixa passagem pela barreira hemato-encefálica e alta afinidade aos receptores H1, com pouco ou nenhum efeito anticolinérgico. Estão disponíveis em uso comercial no Brasil os seguintes anti-histamínicos de segunda geração: cetirizina, ebastina, epinastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, levocetirizina e rupatadina. Por terem alta afinidade pelos receptores H1, têm meia vida prolongada, e podem ser administrados em uma ou duas tomadas diárias⁸.

Os anti-histamínicos são classificados em seis diferentes grupos químicos: etanolaminas, etilenodiaminas, alquilaminas, piperazinas, piperidinas e fenotiazinas e em cada grupo podemos dar exemplos de agentes de primeira e segunda geração (Tabela 2)⁴.

Segurança dos anti-histamínicos

As razões que ainda levam ao uso dos anti-histamínicos de primeira geração por adultos e crianças, em primeiro lugar é sua utilização por décadas tornando-se drogas familiares aos pacientes e seus responsáveis, promovendo uma falsa ideia de segurança e efetividade. Nas crianças seu uso tem sido indicado também pelos efeitos sedativos, o que promoveria um sono mais adequado. O mais recente posicionamento do GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) de

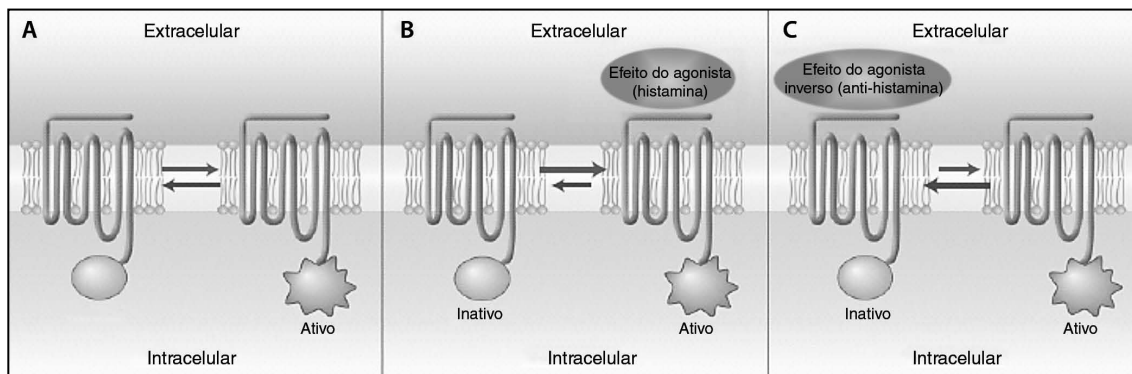


Figura 1 - Modelo simplificado do estado dos receptores de histamina Adaptado de Simons FER⁴.

2010 tem mostrado os riscos dos anti-histamínicos de primeira geração¹⁰. O estímulo dos 64.000 neurônios produtores de histaminas localizados no núcleo túbero-mamário do cérebro humano promove a ativação dos receptores H1 existentes

na maior parte do cérebro, cerebelo, pituitária posterior e medula espinal, que estão implicados na estimulação do ciclo vigília/sono, no estímulo da aprendizagem e da memória, balanço hídrico, controle da alimentação, da temperatura

Tabela 1 - Características dos receptores de histamina*

Característica	Receptor H1	Receptor H2	Receptor H3	Receptor H4
Tamanho (kD) e conteúdo em aminoácidos (AA)	56 kD, 487 AA	40 kD, 359 AA	70kD, 445 AA	390 AA
Localização no cromossoma humano	3p25, 3p14-21	5q35.3	20q13.33	18q11.2
Local de expressão	Neurônios, músculo liso das vias aéreas e vascular, endotélio, epitélio, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, cél. dendríticas, linf. T e B, hepatócitos e condrócitos	Cél. parietal da mucosa gástrica, músculo liso, coração e endotélio, epitélio, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, cél. dendríticas, linf. T e B, hepatócitos e condrócitos	Neurônios histaminérgicos	Medula óssea, fibroblastos, neutrófilos mastócitos, monócitos, eosinófilos, cél. dendríticas, linf. T e B, cél. <i>natural killer</i>
Funções	Aumentam o prurido, dor, vasodilatação, permeabilidade vascular e hipotensão; rubor, cefaleia, taquicardia, broncoconstrição, estimulação dos receptores de tosse, decréscimo do tempo de condução nódulo atrioventricular	Aumentam a secreção gástrica, permeabilidade vascular, hipotensão, rubor, cefaleia, taquicardia, atividade cronotrópica e inotrópica, broncodilatação e produção de muco nas vias aéreas	Previne a broncoconstrição exagerada, mediadores do prurido	Diferenciação de mieloblastos e promielócitos

* Adaptado das referências 4, 5 e 6.

Tabela 2 - Classificação funcional e química dos anti-histamínicos anti-H1*

Classe química	Classe Funcional	
	Primeira geração	Segunda geração
Alquilaminas	Bromofeniramina, clorfeniramina, feniramina, tripolidina	Acrivastina
Piperazinas	Buclizina, ciclizina, hidroxizina, meclisina	Cetirizina, levocetirizina
Piperidinas	Azatadina, ciproheptadina, cetotifeno	Astemizol, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, olopatadina, terfenadina, rupatadina
Etanolaminas	Clemastina, dimenidrinato, difenidramina, dozilamina	-
Etilenodiaminas	Antazolina, pirlamina, tripelenamina	-
Fenotiazinas	Prometazina	-
Outros	Doxepina	Azelastina, emedastina, epinastina

* Adaptado da referência 4.

corporal e do sistema cardiovascular, entre outros. Está bem reconhecido que o uso de anti-histamínicos de primeira geração acarreta alterações no ciclo vigília/sono, promovendo sedação, sonolência, cansaço, fadiga e falta de concentração para as tarefas diárias, podendo atingir 40% dos usuários de clorfeniramina e bromofeniramina e até 80% dos indivíduos que recebem hidroxizine¹⁰.

Vários estudos mostram efeitos similares e aditivos dos anti-histamínicos de primeira geração com os efeitos do álcool ou benzodiazepínicos no sistema nervoso central^{4,11,12}. Outros estudos mostram efeitos do aumento da latência para o início do sono REM e sua redução, além de efeitos residuais ou de ressaca no dia seguinte^{8,13}. Em estudo realizado por Sen et al. sobre acidentes de aviação entre os anos de 1990 e 2005 nos Estados Unidos, mostrou que em 6% de todos os acidentes fatais os pilotos apresentavam amostras de sangue contendo algum anti-histamínico de primeira geração, o que torna esses agentes impeditivos para os pilotos¹⁴.

A superdosagem acidental ou intencional com anti-histamínicos de primeira geração é comum e muitas vezes podem acarretar óbito. Os sintomas estão relacionados à dosagem e à idade, sendo que adultos e adolescentes apresentam sintomas de depressão do sistema nervoso central e crianças menores apresentam inicialmente estimulação paradoxal, incluindo agitação, alucinações, confusão e convulsões antes de evoluírem para o coma. O risco maior se encontra nos inúmeros medicamentos que podem ser adquiridos sem receita médico que contém anti-histamínicos de primeira geração em sua composição, em especial atenção para os antitussígenos e antigripais o que fez com que a agência reguladora de produtos médicos e de saúde do Reino Unido em 2009 proibisse sua utilização em menores de 6 anos¹⁵.

Em relação aos efeitos cardíacos muito se estudou sobre os anti-histamínicos de segunda geração o que levou à descontinuidade do uso da terfenadina e astemizol, que promoviam o aumento do intervalo QT com potencial arritmia ventricular como “*torsades de pointes*”. A toxicidade cardíaca não é classe dependente e não ocorrem pela ação no receptor H1, apesar da descrição de arritmias em superdosagem de anti-H1 de primeira geração. Não têm sido descritos efeitos cardíacos com os anti-H1 de segunda geração como loratadina, fexofenadina, ebastina, azelastina, cetirizina, levocabastina e desloratadina. A Tabela 3 resume e compara a farmacocinética e farmacodinâmica dos anti-histamínicos orais de primeira e segunda geração em adultos^{4,16,17}.

Poucos estudos bem desenhados existem sobre a eficácia dos anti-histamínicos de primeira geração nas patologias alérgicas mais comuns e ao contrário, existem muitos estudos bem controlados, randomizados e duplo-cegos controlados com placebo para rinite alérgica, conjuntivite e urticária utilizando os anti-histamínicos de segunda geração, além de estudos de satisfação que colocam os anti-histamínicos de segunda geração como de escolha para muitas patologias alérgicas¹⁸⁻²¹.

Em relação às recomendações que a iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) e a EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) para o uso de anti-histamínicos na rinite alérgica destaca-se a importância dos anti-H1 de segunda geração que preenchem a maioria dos critérios, tanto em relação à sua farmacodinâmica, potência, eficácia e segurança²².

Da mesma forma as recomendações da EAACI para urticária apontam os anti-histamínicos H1 de segunda geração não sedantes como de escolha no tratamento da urticária e

Tabela 3 - Farmacocinética e farmacodinâmica dos anti-H1 orais em adultos^{4,15,16}

Anti-H1	Absorção T máx. (h)	Início, duração de ação (h)	Meia-vida eliminação (h)	Interação com outras drogas	Condições de ajuste de dose
Anti-H1 de primeira geração					
Clorfeniramina	2,8 + 0,8	3, 24	27,9 + 8,7	Possível	-
Difenidramina	1,7 + 1,0	2, 12	9,2 + 2,5	Possível	Insuficiência hepática
Hidroxizine	2,1 + 0,4	2, 24	20 + 4,1	Possível	Insuficiência hepática
Anti-H1 de segunda geração					
Levocetirizine	0,8 + 0,5	1, 24	7 + 1,5	Incomum	Insuficiência renal e hepática
Fexofenadina	2,6	2, 24	14,4	Incomum	Insuficiência renal
Cetirizine	1,0 + 0,5	1, 24	6,5 + 10	Incomum	Insuficiência renal e hepática
Loratadina	1,2 + 0,3	2, 24	7,8 + 4,2	Incomum	Insuficiência hepática
Ebastina	2,6 - 5,7	2, 24	10,3 -19,3	-	Insuficiência renal e hepática
Desloratadina	1 - 3	2, 24	27	Incomum	Insuficiência renal e hepática

orientam dobrar ou mesmo quadruplicar as doses em alguns casos de difícil controle²³⁻²⁵.

Conclusões

O conhecimento sobre o papel da histamina e de seus receptores tem se ampliando enormemente nos últimos anos e tem proporcionado o estudo sobre os anti-histamínicos, tanto do ponto de vista farmacológico como na sua eficácia clínica nas diversas doenças alérgicas e inflamatórias. Ao contrário do que ocorreu com o uso clínico empírico dos anti-histamínicos H1 de primeira geração, onde poucos estudos de eficácia e segurança foram realizados, os anti-histamínicos de segunda geração foram introduzidos no mercado no momento onde eram exigidos estudos de segurança e efetividade. Esse aspecto nos leva a refletir sobre a real importância no uso clínico dos anti-H1 de segunda geração tanto no tratamento agudo como de longa duração nas doenças alérgicas, gerando cada vez maior número de metanálises que comprovam sua eficácia e segurança.

Referências

- Dale HH, Laidlaw PP. The physiological actions of *B*-iminazolethylamine. *J Physiol* 1910;41:318-44.
- Dale HH, Laidlaw PP. Histamine shock. *J Physiol* 1919;52:355-90.
- Best CH, Dale HH, Dudley HW, Thorpe WV. The nature of the vasodilator constituents of certain tissues. *J Physiol* 1927;62:397.
- Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
- Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol* 2006;147:S127-35.
- Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol* 2009;157:24-33.
- Wyngaarden JB, Seevers MH. The toxic effects of antihistaminic drugs. *JAMA* 1951;145:277-82.
- Camelo-Nunes IC. New antihistamines: a critical view. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Suppl):S173-80.
- Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
- Druce HM, Thoden WR, Mure P, Furey SA, Lockhart EA, Xie T, et al. Brompheniramine, loratadine, and placebo in allergic rhinitis: a placebo-controlled comparative clinical trial. *J Clin Pharmacol* 1998;38:382-9.
- Juniper EF, Stahl E, Doty RL, Simons FE, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;3(Suppl.1):S390-413.
- Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med* 2000;132:354-63.
- Boyle J, Eriksson M, Stanley N, Fujita T, Kumagi Y. Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1343-51.
- Sen A, Akin A, Craft KJ, Canfield DV, Chaturvedi AK. First-generation H1 antihistamines found in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990–2005. *Aviat Space Environ Med* 2007;78:514-22.
- Anon. Children's over-the-counter cough and cold medicines. 2009. Report No.: <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON038902>.
- Tillement JP. Pharmacological profile of the new antihistamines. *Clin Exp All Rev* 2005;5:7-11.
- Lehman JM, Blaiss MS. Selecting the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis. *Drugs* 2006;66:2309-19.
- Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy* 2007;62:359-66.
- Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig* 2010;30:109-22.
- Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2009;31:921-44.
- Ferrer M, Morais-Almeida M, Guiziva M, Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with Allergic disease treated with an antihistamine. *Clin Drug Investig* 2010;30:15-34.
- Bousquet J, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Fokkens W, Kim H, Kowalski M, et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy* 2004;59 (Suppl 77):4-16.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Grattan CE, Greaves MV, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-20.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica WG, Church M, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica WG, Church M, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.

Correspondência:

Antonio Carlos Pastorino
 Rua Dr. João Batista S Faria, 113 - ap. 141
 CEP 02403-050 - São Paulo, SP
 Telefone: (11) 3063.2791
 E-mail: acpastorino@uol.com.br