

Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos

Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts

Paulo Ricardo Criado¹
Celina W. Maruta³

Roberta Fachini Jardim Criado²
Carlos d'Apparecida Machado Filho⁴

Resumo: As drogas com ação anti-histamínica estão entre as medicações mais comumente prescritas na prática dermatológica diária, tanto em adultos como em crianças. Este artigo aborda os novos conceitos da função dos receptores de histamina (receptores H1) e discute os efeitos anti-inflamatórios dessas drogas. A segunda geração de anti-histamínicos difere da primeira geração devido a sua elevada especificidade e afinidade pelos receptores H1 periféricos e devido a seu menor efeito no sistema nervoso central, tendo como resultado menores efeitos sedativos. Embora a eficácia dos diferentes anti-histamínicos H1 (anti-H1) no tratamento de doentes alérgicos seja similar, mesmo quando se comparam anti-H1 de primeira e de segunda geração, eles são muito diferentes em termos de estrutura química, farmacologia e propriedades tóxicas. Consequentemente o conhecimento de suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas é importante para a melhor prática médica, especialmente em gestantes, crianças, idosos e doentes com comorbidades.

Palavras-chave: Antagonistas da histamina H1 não sedativos; Antagonistas dos receptores H1 de histamina; Histamina; Liberação de histamina; Receptores de histamina; Receptores de histamina H1

Abstract: Drugs with antihistamine action are the most commonly prescribed medication in daily dermatologic practice, both to adults and children. This article addresses new concepts of the role of histamine receptors (H1 receptors) and discusses the anti-inflammatory effects of these drugs. Second generation antihistamines differs from first generation because of their high specificity and affinity for peripheral H1-receptors. Second generation antihistamines are also less likely to produce sedation because they have less effect on the central nervous system. Although the efficacy of the various H1-antihistamines in the treatment of allergic patients is similar, even when comparing first- and second-generation drugs, these drugs are still very different in terms of their chemical structure, pharmacology and toxic properties. Consequently, knowledge of their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics is essential for a better medical care, especially that offered to pregnant women, children, the elderly, and patients with comorbidities.

Keywords: Histamine; Histamine H1 receptors antagonists; Histamine receptors; Histamine release; Histamine H1 antagonists, non-sedating; Receptors, histamine H1

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 12.02.2009.

¹ Trabalho realizado na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC - São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Paulo Ricardo Criado: prestou assessoria médica aos laboratórios Libbs, Mantecorp, Schering-Plough e Theraskin. Roberta Fachini Jardim Criado: prestou assessoria médica aos laboratórios Mantecorp e Schering-Plough.

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding*: None

¹ Dermatologista da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Doutor em ciências (Dermatologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico pesquisador do LIM-53 do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

² Alergista da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC, responsável pelo setor de Alergia Dermatológica. Mestre em medicina pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE) - São Paulo (SP), Brasil.

³ Docente do Departamento de Dermatologia da FMUSP. Doutora em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Regente da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutor em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) - São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Na última década importantes avanços ocorreram no nosso conhecimento sobre os mecanismos pelos quais os anti-histamínicos H₁ (anti-H₁) produzem seus efeitos – tanto os desejáveis como os adversos. Esta revisão tem por objetivo apresentar os recentes avanços nas três áreas da biologia dos anti-histamínicos (os mecanismos moleculares pelos quais os anti-histamínicos interagem com os receptores da histamina; a possível ação anti-inflamatória dessas drogas; e os mecanismos, tanto os genéticos como os farmacológicos, pelos quais surgem os efeitos adversos do uso dessas drogas), além das indicações do seu emprego em condições dermatológicas em crianças e adultos.

Histamina e seus receptores

A histamina é sintetizada e liberada por diferentes células humanas, especialmente basófilos, mastócitos, plaquetas, neurônios histaminérgicos, linfócitos e células enterocromafínicas, sendo estocada em vesículas ou grânulos liberados sob estimulação.^{1,2} A histamina (2-[4-imidazolil]etilamina) foi descoberta em 1910 por Dale e Laidlaw e foi identificada como mediadora da reação anafilática em 1932.² A histamina pertence à classe das aminas biogênicas e é sintetizada a partir do aminoácido histidina, sob ação L-histidina decarboxilase (HDC), a qual contém piridoxal fosfato (vitamina B6). A histamina é um potente mediador de numerosas

reações fisiológicas.

Os efeitos da histamina são mediados pela sua ligação com quatro subtipos de receptores: receptor de histamina (HR)₁, HR₂, HR₃ e HR₄. O quadro 1 resume particularidades de cada um desses tipos de receptores. Todos esses receptores pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCRs).¹ O receptor H₁ (HR₁) é codificado no cromossomo humano 3, sendo o responsável por muitos sintomas das doenças alérgicas, tais como o prurido, a rinorreia, o broncoespasmo e a contração da musculatura lisa intestinal. A ativação do HR₁ estimula as vias sinalizadoras do fosfolípido inositol, culminando na formação do inositol-1,4,5-trifosfato (InsP₃) e do diacilglicerol (DAG), levando ao aumento do cálcio intracelular.⁴ Além disso, o HR₁, quando estimulado, pode ativar outras vias de sinalização intracelular, tais como a via da fosfolipase D e a da fosfolipase A.⁴ Recentemente demonstrou-se também que o estímulo do HR₁ pode levar a ativação do fator de transcrição nuclear NFκB, estando ambos envolvidos nas doenças alérgicas.⁴

Historicamente, a potência dos anti-histamínicos foi verificada por meio de ensaios farmacológicos padronizados, particularmente pela contração do íleo de porcos da Guiné ou do músculo liso traqueal.⁴ Nesses tecidos, as drogas causam um deslocamento paralelo na linha concentração/resposta da histamina.⁴ Esse comportamento é

QUADRO 1: Diferentes receptores da histamina

Receptor de histamina	Expressão em células/tecidos	Sinais intracelulares de ativação	Proteínas G
HR1	Células neurais, músculo liso vascular e vias aéreas, endotélio, hepatócitos, células epiteliais, neutrófilos, eosinófilos, dendrócitos, monócitos, LT e LB.	Principal sinalizador: aumento do Ca ²⁺ . Outros: PhLC, PhLD, GMPc, PhLA, NFκB	Gq/11
HR2	Células neurais, músculo liso vascular e vias aéreas, endotélio, hepatócitos, condrócitos, células epiteliais, neutrófilos, eosinófilos, dendrócitos, monócitos, LT e LB.	Principal sinalizador: aumento do AMPc. Outros: adenilciclase, c-Fos, c-Jun, PKC, p70S6K.	G±S
HR3	Neurônios histaminérgicos, eosinófilos, dendrócitos, monócitos, baixa expressão nos tecidos periféricos. Inibe a liberação e síntese da histamina.	Principal sinalizador: inibição do AMPc. Outros: aumento do Ca ²⁺ , MAP kinase.	Gi/o
HR4	Alta expressão na medula óssea e células hematopoiéticas periféricas, eos., neutrófilos, dendrócitos, LT, basófilos, mastócitos; baixa expressão em tecidos periféricos, hepatócitos, baço, timo, pulmões, intestino e coração. Estimula quimiotaxia de eosinófilos e mastócitos.	Aumento Ca ²⁺ , inibição do AMPc	Gi/o

Eos., eosinófilo; LB, linfócito B; LT, linfócito T; PKC, proteína quinase C; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; PhLC, fosfolipase C; PhLD, fosfolipase D; PhLA, fosfolipase A; NFκB, fator nuclear de transcrição kappa
Fonte adaptada: Jutel M, et al.¹

consistente com a sua classificação como antagonistas competitivos pelo receptor da histamina e levou à classificação dessas substâncias como antagonistas dos receptores H_1 .⁴

Nos últimos anos houve um marcado avanço no conhecimento da biologia molecular, particularmente na expressão dos GPCRs em sistemas celulares recombinantes, o que alterou nossa compreensão a respeito de como os agentes anti-histamínicos interagem com os GPCRs para exercer seus efeitos. Os modelos clássicos de GPCRs necessitam da ocupação dos receptores da histamina por agentes agonistas que iniciam a ativação das vias de sinais de transdução.⁴ No entanto, recentemente se demonstrou que os GPCRs podem apresentar uma ativação espontânea, a qual independe da ocupação do receptor por um agente agonista.⁴ Isso é denominado como *atividade constitucional (fisiológica) do receptor*, que levou à reclassificação das drogas que atuam nos GPCRs.⁵ Drogas (ligantes) tradicionalmente consideradas como antagonistas agora são denominadas *agonistas inversos*, isto é, substâncias que são capazes de reduzir a atividade constitucional dos GPCRs, ou *antagonistas neutros*, quando os ligantes não alteram a atividade basal desses receptores (GPCRs), porém interferem com a ligação dos seus agonistas.⁴ Como os anti-histamínicos podem, pelo menos em teoria, ser tanto agonistas inversos como antagonistas neutros, não está ainda esclarecido se o termo “antagonistas do receptor H_1 ” é incorreto.⁴ Dessa forma tem-se sugerido a adoção do termo “anti-histamínicos H_1 ”.⁴

A observação de que atividade constitucional dos GPCRs é frequentemente associada com GPCRs mutantes fortaleceu o interesse nesse fenômeno como sendo o mecanismo base de várias doenças genéticas.⁴

O modelo funcional dos GPCRs é constituído por um equilíbrio dinâmico entre sua conformação inativa (R) e ativa (R*) (Figura 1). Segundo esse modelo, a isomerização espontânea dos HRs, de forma independente do agonista (histamina), do estado de receptor inativo (R) ao estado ativo (R*) desloca o equilíbrio para o estado de atividade constitucional dos GPCRs.⁴ Essa isomerização envolve alterações conformacionais nos receptores, as quais podem ocorrer tanto de forma espontânea como também de forma induzida por mutações que alteram a estrutura intramolecular dos GPCRs.⁴ Os agonistas preferencialmente se ligam com os receptores de histamina em estado ativo a fim de aumentar a sua estabilidade e assim forçar o deslocamento do equilíbrio para o estado ativo, sendo que o grau desse deslocamento de equilíbrio dependerá de ser o agente um agonista completo ou parcial (Figura 2).

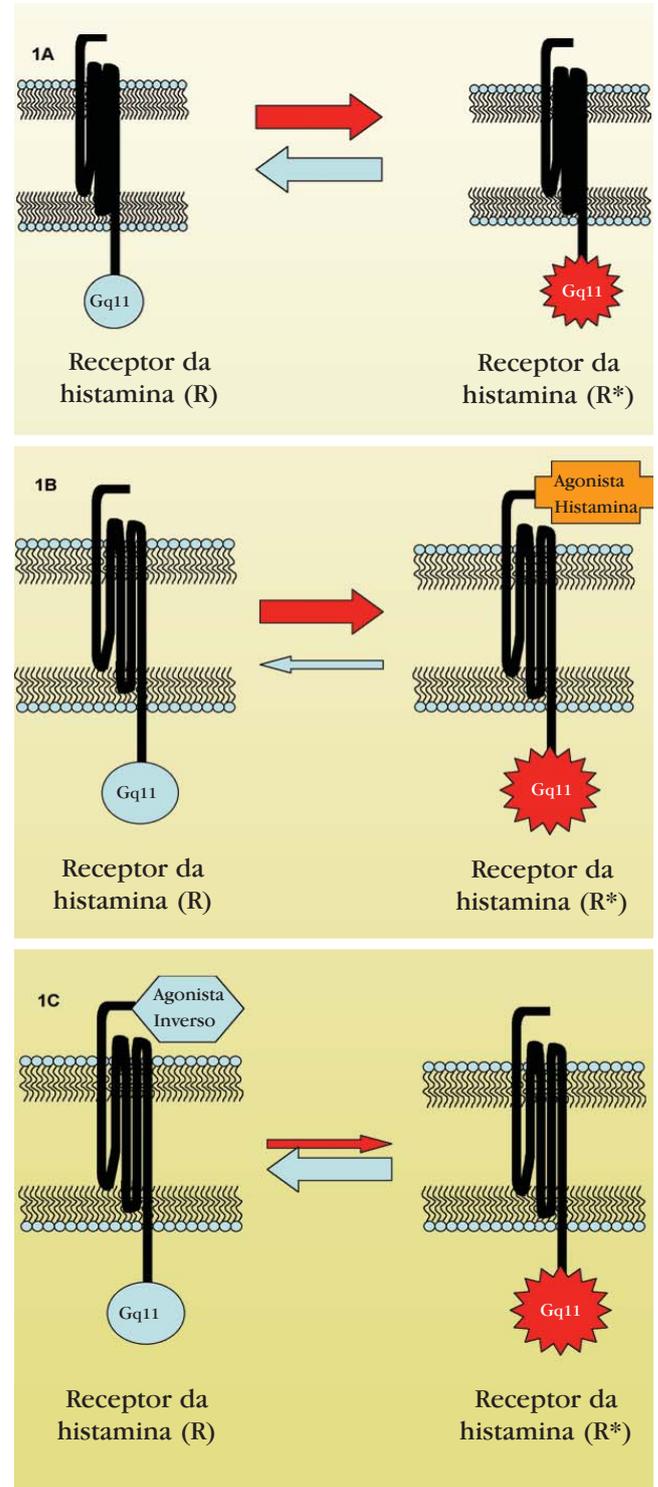


FIGURA 1: Modelo funcional dos receptores de histamina. Modelo simplificado de duas conformações do receptor H_1 . A. em repouso, o estado inativo do receptor H_1 (R) isomeriza-se com o estado ativo (R*) e vice-versa, a fim de manter um equilíbrio entre as duas formas; B. o agonista, que tem especial afinidade pelo estado ativo (R*), estabiliza o receptor nessa conformação e, conseqüentemente, determina um deslocamento do equilíbrio no sentido do estado ativo (R*). C. um agonista inverso tem preferencial afinidade pelo estado inativo do receptor H_1 (R), estabilizando o receptor nessa conformação e conseqüentemente determinando o deslocamento do equilíbrio em direção ao estado inativo (R)

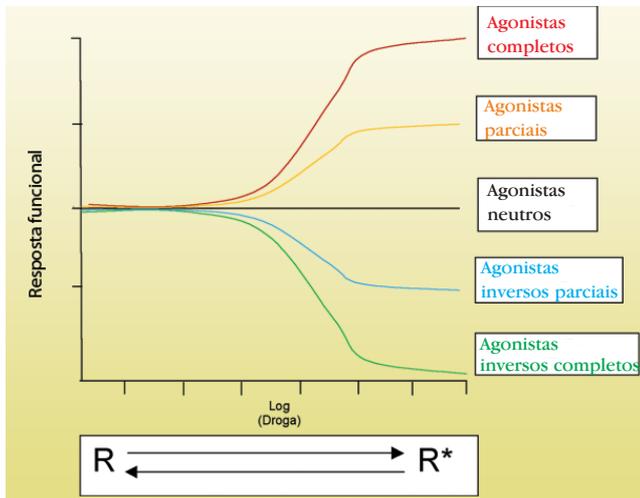


FIGURA 2: Equilíbrio dos receptores de histamina frente à exposição a agonistas neutros, agonistas parciais, completos e inversos. Com base no modelo em dois estados, os ligantes dos receptores de histamina atualmente podem ser classificados em agonistas, tanto completos como parciais, os quais estabilizam o receptor em estado ativo (R*) e aumentam a sinalização efetora do receptor. Os agonistas inversos, tanto completos como parciais, estabilizam os receptores de histamina no estado inativo (R) e diminuem a sinalização efetora basal dos receptores de histamina. Os antagonistas neutros têm afinidade tanto pelo receptor ativo como pelo inativo; assim não afetam o equilíbrio entre eles, porém reduzem a capacidade tanto do agonista como do agonista inverso em se ligar aos receptores

Fonte adaptada: Leurs R, et al.³

Em oposição, um agonista inverso preferencialmente se liga ao estado inativo do receptor de histamina e desloca o equilíbrio na direção oposta, em direção, portanto, do estado de receptor inativo (R), sendo que o grau desse deslocamento de equilíbrio dependerá da natureza do agonista inverso.⁴ Já o antagonista neutro não discrimina entre o estado ativo e o inativo do receptor, consequentemente ligando-se a ambos, não alterando o equilíbrio entre os dois estados, porém interferindo com a ligação subsequente, tanto dos agonistas como dos agonistas inversos.⁴

Já se demonstrou atividade constitucional para os quatro tipos de receptores de histamina.^{6,7,8} Portanto, a identificação da atividade constitucional do receptor H₁ sugeriu que o agonismo inverso poderia ser o mecanismo de ação dos então chamados antagonistas H₁ e agora denominados anti-histamínicos H₁.

Além disso, a atividade constitucional dos receptores H₁ não é restrita à ativação da fosfolipase C (PLC), mas também determina ativação de toda transcrição gênica mediada pelo fator nuclear kappa B (NFκB) (Figura 3).⁴ A atividade constitucional do receptor H₁ mediando a ativação do NFκB foi inibida por todos os anti-histamínicos testados por Bakker et al.,⁶ incluindo a cetirizina, a ebastina, a epinastina, a

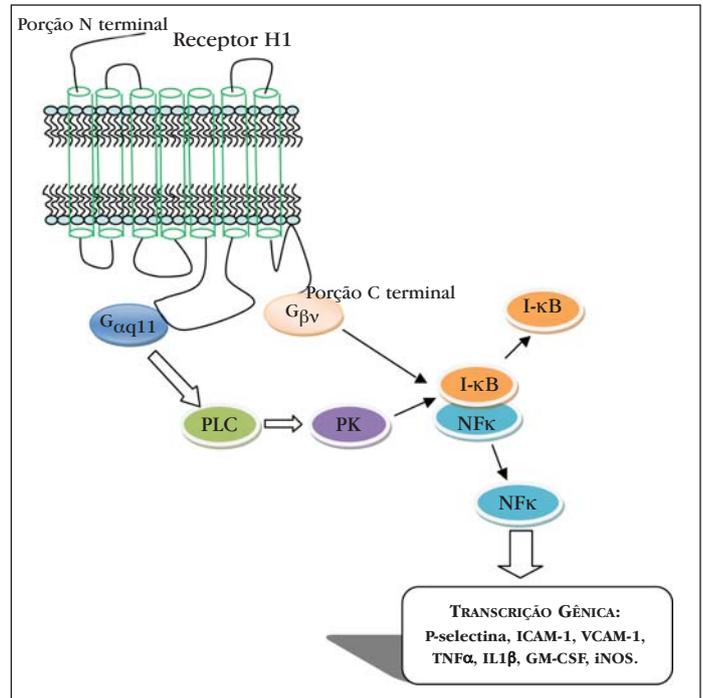


FIGURA 3: Receptores H1 e sua ação na transcrição gênica de mediadores inflamatórios. Quando a histamina se liga aos receptores H1 (HR1) ocorre um estímulo e mudança conformacional desses receptores que determina a ativação de duas vias: (i) da fosfolipase C (PLC), ativando a proteína quinase C (PKC), que impele a separação do dímero formado pelo I-κB e pelo NFκB, o que resulta na liberação desse último, que adentra o núcleo celular e atua estimulando a ativação dos genes codificadores dos mediadores inflamatórios; (ii) ao mesmo tempo a via da proteína Gβγ atua separando o dímero composto pelo I-κB e pelo NFκB

Fonte adaptada: Leurs R, et al.³

fenoxfenadina, a loratadina e a mezolastina, indicando que todos esses agentes atuam como agonistas inversos.

Propriedades anti-inflamatórias dos anti-histamínicos H₁

Desde que em 1953 Arunlakshana e Schild⁹ demonstraram a capacidade dos anti-histamínicos H₁ de inibirem a liberação da histamina dos mastócitos, numerosos estudos *in vitro* e *in vivo* têm sido conduzidos para determinar se essas drogas possuem propriedades, além da inibição dos efeitos da histamina, que poderiam contribuir na eficácia clínica do controle das doenças alérgicas. Tem-se postulado que alguns efeitos anti-inflamatórios dos anti-H₁ são subsequentes à sua interação com os HRs, enquanto outros são independentes desses receptores.⁴

Na verdade esses efeitos anti-inflamatórios são questionados quando estudados *in vivo*. Em 1996, Perzanowska et al.⁹ administraram dois anti-H₁, cetirizina e loratadina, ambos na dose de 10 mg/dia, via oral, quatro horas antes da provocação da liberação de histamina pela injeção intradérmica de 3 mg/L e 10

mg/L de codeína. Os resultados demonstraram uma diminuição evidente da resposta na formação do eritema e do edema dérmico, demonstrando que ambas as drogas foram absorvidas e apresentaram bioatividade. No entanto, com o uso da técnica de microdiálise dérmica, utilizada com a finalidade de recuperar a histamina liberada no fluido extracelular, observou-se que nenhuma das duas drogas reduziu a liberação da histamina. Assim, parece improvável que a inibição da liberação da histamina pelos mastócitos contribua para os efeitos terapêuticos no tratamento das reações alérgicas e inflamatórias. Uma vez que as concentrações das drogas necessárias para evitar a liberação da histamina dos mastócitos e basófilos *in vitro* são da ordem de 1 a 10 μM , e assim maiores do que a obtida *in vivo* com o uso desses medicamentos, esse efeito anti-inflamatório parece irrelevante do ponto de vista clínico.⁴

Um possível mecanismo de ação para o efeito de inibição dos anti-H₁ sobre o acúmulo de células inflamatórias e sua ativação nos tecidos é sua capacidade de suprimir a ativação do NF κ B, como descrito por Bakker et al.⁶ O NF κ B é um fator de transcrição onipresente que se liga às regiões promotoras de muitos genes reguladores da produção de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão (Figura 3). O NF κ B pode ser ativado pela histamina e pelo TNF α .^{6,10} Baixas concentrações de cetirizina e azelastina suprimiram a expressão do NF κ B de forma paralela com a síntese de citocinas, IL1 β , IL6, IL8, TNF α e GM-CSF.¹¹⁻¹³ Em vários estudos clínicos, a cetirizina, a azelastina, a loratadina e a levocarbastina demonstraram a capacidade de reduzir a expressão do ICAM-1.^{4,11-14}

Uma vez que esses importantes efeitos anti-inflamatórios sejam de fato secundários a sua interação com os HRs, então eles ocorrerão com todos os anti-H₁ clinicamente utilizados. No entanto, a intensidade desses efeitos será dependente da sua potência anti-histamínica e da dose na qual esses agentes são usados.⁴

FARMACOLOGIA DOS ANTI-HISTAMÍNICOS

Embora a eficácia dos diferentes anti-H₁ no tratamento dos pacientes alérgicos seja similar, mesmo quando se comparam anti-histamínicos de primeira e de segunda geração, eles são muito diferentes em termos de estrutura química, farmacologia e potencial tóxico.¹⁵ Dessa forma, o conhecimento sobre sua farmacocinética e características farmacodinâmicas torna-se importante ao uso clínico dessas drogas, particularmente em doentes nos extremos da idade, gestantes e pacientes com comorbidades.

ABSORÇÃO

A maioria dos anti-H₁ apresenta boa absorção quando administrados via oral, como é demonstrado pelo fato de que a maioria alcança níveis plasmáticos efetivos dentro de três horas após a administração (Quadro 2).¹⁶ A boa lipossolubilidade dessas moléculas permite que cruzem facilmente as membranas celulares, o que facilita sua biodisponibilidade.¹⁶

Em alguns casos, a administração dessas drogas concomitantemente à ingestão de alguns alimentos pode alterar suas concentrações plasmáticas.¹⁶ Isso é explicado pela presença dos mecanismos de transporte ativo das membranas celulares – sendo que os mais bem conhecidos são a glicoproteína P (gP) e os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP).¹⁶ Essas glicoproteínas e polipeptídeos se encontram na membrana celular e atuam como sistemas de transporte ativo para outras moléculas, pelas quais mostram afinidade. Em alguns casos, esses sistemas atuam como elementos importantes na absorção de algumas drogas e/ou no seu *clearance*, enquanto em outras circunstâncias eles promovem detoxificação tecidual, na dependência de esses sistemas de transporte se localizarem nas membranas celulares do epitélio intestinal (absorção de drogas) ou se encontrarem no sistema nervoso central (barreira hematoliquórica, BHL) ou rins (excreção), onde têm finalidade de detoxificação de drogas.¹⁶

Alguns anti-histamínicos se comportam como substratos desses sistemas de transporte, como exemplo a fexofenadina.¹⁷ Já outras drogas, tais como a desloratadina, não têm a sua absorção intestinal influenciada pelos sistemas de transporte.¹⁸ Para alguns anti-histamínicos, tais como a fexofenadina, variações na biodisponibilidade têm sido documentadas quando são ingeridos junto com alguns alimentos que servem como substrato da glicoproteína P, como o suco de *grapefruit* ou suco de laranja, bem como drogas que também têm essa mesma propriedade, tais como o verapamil, cimetidina e probenecide.¹⁹

METABOLISMO E EXCREÇÃO

A maioria dos anti-H₁ são metabolizados e detoxificados no fígado por um grupo de enzimas pertencentes ao sistema do citocromo P450 (CYP). Somente a acrivastina, a cetirizina, a levocetirizina, a fexofenadina e a desloratadina²⁰ evitam essa passagem metabólica em grau relevante, o que as torna mais previsíveis do ponto de vista dos seus efeitos desejáveis e adversos.¹⁶ A cetirizina e a levocetirizina são eliminadas na urina, principalmente em sua forma não alterada, enquanto a fexofenadina é eliminada nas fezes, após excreção via biliar, sem alterações

QUADRO 2: Absorção, doses e metabolismo dos anti-histamínicos H1

Geração	Droga	Dose crianças (dia)	Dose adultos (dia)	T max*	Duração da ação (em horas)	Metabolismo hepático	Interação medicamentosa	Ajuste de dose
1ª	Clorfeniramina (Dex♦)	0,15 mg/kg/dia	2-8 mg/dia, ÷ 3 doses	2,8±0,8	24	Sim	Possível	ND
	Clemastina♦	0,5 ml/kg/dia	2mg	ND	ND	Sim	Possível	ND
	Cipro-heptadina♦	0,125 mg/kg/dia	2-8 mg 50 a 400 mg	ND	ND	Sim	Possível	IH
	Difenidramina	5 mg/Kg ÷ 3 a 4x/dia		1,7±1,0	12	Sim	Possível	IH
	Doxepina♦	Não usado	10-100 mg	2	ND	Sim	Possível	IH
	Hidroxizina♦	1-2 mg/kg/dia	10-200 mg	2,1±0,4	24	Sim	Possível	IH
2ª	Acrivastina	indisponível	indisponível	1,4±0,4	8	<50%	Improvável	ND
	Cetotifeno♦	0,05 mg/kg/dia	1-2 mg	3,6±1,6	12	Sim (?)	ND	IH e IR
	Cetirizina♦	2-6 anos: 2,5 mg, 2x/dia; 6-12 anos: 5 mg, 2x/dia	10 mg	1,0±0,5	≥24	<40%	Improvável	IH e IR
	Loratadina♦/ Decarboetoxiloratadina	2-6 anos: 2,5 mg; 6-12 anos: 5 mg, 1x/dia	10 mg	1,2±0,3 1,5±0,7	24	Sim	Muito Improvável	IH e IR
	Ebastina♦/ Carebastina	2-6 anos: 2,5 mg; 6-12 anos: 5 mg, 1x/dia	10 mg	2,6±5,7	≥24	Sim	Possível	IH e IR
	Fexofenadina♦	6 meses-2 anos: 2,5 ml (15mg), 2x/dia; 2-11anos: 5 ml (30mg), 2x/dia; > 12 anos: 60 mg, 2x/dia	120 mg 180 mg	2,6	24	<8% Sim	Sim (glicoproteína P)	IR
	Mizolastina	indisponível	10 mg	1,5	24	Sim	Possível	IH
	Levocetirizina♦	>6 anos (5 mg/dia) 6 meses-1 ano: 1 mg/dia;	5 mg	0,8±0,5	≥24	<15%	Improvável	IH e IR
	Desloratadina♦	1-6 anos: 1,25 mg/dia; 6-12 anos: 2,5 mg/dia	5 mg	1-3	≥24	Sim	Improvável	IH e IR
	Rupatadina♦	Não tem	10 mg	0,75	13	Sim	Improvável	IH e IR

♦ Disponíveis no mercado brasileiro; ND, informação não disponível; T max*, tempo decorrido entre a ingestão oral e o pico de concentração plasmática (em horas); IH, insuficiência hepática; IR, insuficiência renal

metabólicas.¹⁵ O restante dos anti-H₁ sofre transformações no fígado, em metabólitos que podem ou não ser ativos, e cujas concentrações no plasma dependem da atividade do sistema do CYP. Por sua vez, essa atividade é geneticamente determinada, fazendo que alguns indivíduos tenham uma elevada atividade intrínseca dessas vias, enquanto outros apresentam uma menor atividade desse sistema enzimático, a saber, o CYP3A4 ou CYP2D6.¹⁵ Além disso, esse sistema do CYP pode ser alterado em condições metabólicas especiais, tais como infância, idade avançada, doenças hepáticas ou, ainda, pela ação direta de outras drogas acelerando ou retardando a ação dessas enzimas no metabolismo dos anti-H₁.

As interações medicamentosas resultam em uma diminuição das concentrações plasmáticas dos anti-H₁ e, conseqüentemente, redução da sua eficácia clínica, tal como ocorre quando se administram indutores do CYP3A4, a exemplo, benzodiazepínicos, com anti-H₁.²¹ De forma oposta, podemos ter um aumento nas concentrações do anti-H₁, aumentando sua biodisponibilidade e assim intensificando seus efeitos adversos, tal como acontece quando se administram drogas que inibem competitivamente o

seu metabolismo pelo CYP, como por exemplo com o uso concomitante de macrolídeos, antifúngicos e antagonistas dos canais de cálcio.²² Nesses casos, as margens de segurança dos anti-H₁ são mínimas, com os efeitos adversos sendo mais prováveis, uma vez que os níveis plasmáticos são imprevisíveis.¹⁶

A glicoproteína P (gP) (Figura 4) consiste em um sistema natural de detoxificação expresso em tecidos humanos normais, que possui funções de secreção ou de barreira.²³ Esse sistema está presente no intestino delgado e grosso, nos canalículos biliares, nos túbulos renais proximais, nas células endoteliais do sistema nervoso central (SNC), na placenta, nas adrenais e nos testículos.²³⁻²⁵ A gP atua como uma bomba de extração, sendo implicada como um fator importante na distribuição e na excreção de várias drogas e na interação entre drogas.²³⁻²⁵

As concentrações plasmáticas dos anti-H₁ podem, portanto, ser alteradas na presença dos inibidores da gP, tais como o cetoconazol, a ciclosporina e o verapamil; dos substratos e inibidores da gP, tais como a eritromicina, a azitromicina, o verapamil e o itraconazol; ou dos indutores da gP, tais como o verapamil e a rifampicina – uma vez que a maioria, se não todos eles, são substratos em maior

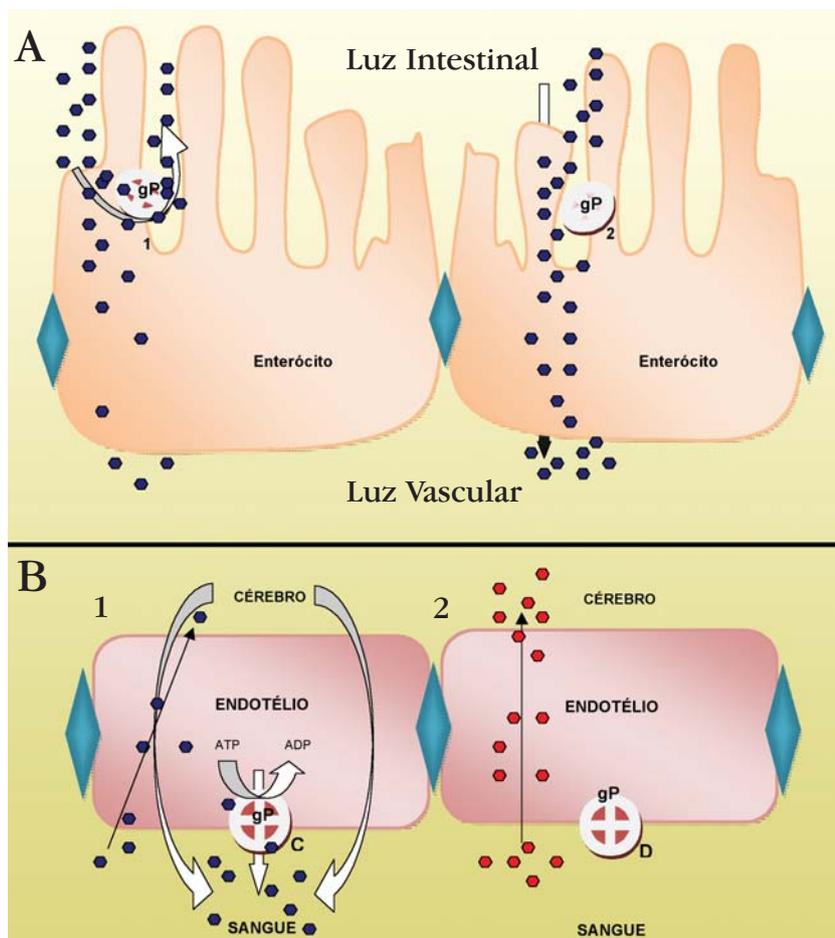


FIGURA 4: Glicoproteína P no intestino e na barreira hematoencefálica.

A. 1. Os substratos da glicoproteína P (gP) são absorvidos da luz intestinal em direção ao enterócito a fim de ser enviados para a circulação sanguínea. As substâncias que são substrato da gP são captadas do citoplasma do enterócito e enviadas retrogradamente à luz intestinal por esse sistema de transporte ativo. 2. As substâncias que não são substratos da gP (ou quando drogas inibidoras da gP são coadministradas) são absorvidas na luz intestinal pelo enterócito e transferidas à circulação sanguínea. B. 1. Várias substâncias, tais como os anti-H₁ de segunda geração, chegam ao SNC pela circulação cerebral e são transferidas passivamente ao endotélio na barreira hematoencefálica. No entanto, como são substratos da gP, são transportadas ativamente de forma retrógrada à circulação cerebral, e mínimas quantidades se ligam aos receptores de histamina no cérebro. Todavia, quando drogas que não são substrato da gP chegam pela circulação cerebral, tais como os anti-H₁ de primeira geração, elas se difundem passivamente através da barreira hematoencefálica e não são retiradas do SNC, ligando-se profusamente nos receptores H₁ do cérebro e determinando efeitos adversos.

ou menor grau da gP.²³

É relevante ressaltar que muitas drogas ou substâncias que atuam como substratos ou moduladores da atividade da gP exercem as mesmas funções em outros sistemas metabólicos, como o CYP3A4 ou a família dos polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos (OATP).²³ Isso pode possibilitar interações entre as diferentes drogas.²³

Os membros da família dos polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP) identificados em humanos incluem: (i) OATP-A, expresso em células endoteliais; (ii) OATP-B, amplamente distribuído em vários tecidos, como o intestino e o fígado; e (iii) OATP-8, expresso apenas no fígado.²³ Sua função é participar na distribuição e na excreção das drogas e outras substâncias da mesma forma que faz a glicoproteína P, embora geralmente em direção oposta.²³ A função do sistema dos OATP na farmacocinética dos anti-H₁ tem sido revisada especialmente em relação à fexofenadina e à desloratadina.²³ Nesse contexto a fexofenadina é substrato da OATP-A, enquanto a desloratadina não.²³

Da mesma forma pela qual os anti-H₁ podem interagir metabolicamente com outras drogas, isso

também pode ocorrer com elementos presentes nos alimentos.²³

Sabe-se que a ingestão concomitante do suco de *grapefruit* aumenta os níveis plasmáticos de certas drogas, tais como a ciclosporina, os antagonistas do cálcio e os benzodiazepínicos, entre outras.²³ Esse efeito tem sido atribuído à capacidade do suco de *grapefruit* em inibir o CYP3A4 no intestino.²³ O CYP3A4 intestinal contribui como primeiro passo no metabolismo de certas substâncias, tais como os anti-H₁.²³ Assim é esperado que o suco de *grapefruit* seja capaz de aumentar a biodisponibilidade dos anti-H₁ pela sua interação no intestino.²³ Além disso, o suco de *grapefruit* também é um indutor da gP no intestino, de forma que drogas que sejam substrato do sistema de transporte da gP podem experimentar uma diminuição da sua biodisponibilidade em decorrência dessas interações.²³

Os componentes do suco de *grapefruit* que parecem estar implicados em tais interações incluem os flavanoides e os furanocumarínicos.²³ O flavanoide naringina, que é específico do suco de *grapefruit*, exerce um efeito inibidor sobre o CYP3A4 mediado pelo metabólito ativo naringenina.²³ No grupo dos

furancumarínicos, a bergamotina também é um potente inibidor do CYP3A4.²³ Dessa forma parece que a inibição do metabolismo de certas drogas no intestino pode ser atribuída à combinação dos efeitos dos flavanoides e dos furancumarínicos sobre o CYP3A4.²³

A maioria dos anti-H₁ é eliminada através dos rins após metabolização em maior ou menor grau.¹⁵ A excreção biliar é possível, e é mais intensamente realizada para a fexofenadina e a rupatadina, a primeira sem metabolização e a segunda após extensa metabolização.¹⁵ Particularmente quando a função renal ou hepática está diminuída, o ajuste de dose pode ser necessário, bem como em idosos ou doentes com insuficiência renal ou hepática.¹⁵

Anti-H₁ de primeira geração ou clássicos

São drogas lipofílicas e classificadas em diferentes grupos de acordo com sua estrutura química (Quadro 3).²⁶ Todos eles são metabolizados pelo CYP no fígado e não servem como substrato da gp.^{23,27,28} Embora nem todas as vias metabólicas sejam completamente conhecidas, a maioria dos anti-H₁ clássicos são metabolizados pelo CYP2D6, e alguns também pelo CYP3A4.^{23,27} Estudos baseados no uso da difenidramina, como exemplo de anti-H₁ de primeira geração, demonstraram que essas drogas não são apenas substratos do CYP2D6, como também inibem essa via do citocromo P450.²³ Isso deve ser levado em consideração quando se administram concomitantemente outros medicamentos que necessitam dessa via metabólica, tais como metoprolol, antidepressivos tricíclicos e tramadol.²³ Além disso, os anti-H₁ clássicos apresentam diversos efeitos adversos em decorrência das suas ações nos

receptores muscarínicos (ação anticolinérgica), serotoninérgicos, adrenérgicos, entre outros, conforme disposto na figura 5.¹⁶

Os anti-H₁ de primeira geração são rapidamente absorvidos e metabolizados, o que significa que eles devem ser administrados três a quatro vezes ao dia.²⁶ Devido a sua estrutura molecular lipofílica, cruzam mais facilmente a BHL, além de não se comportarem como substrato da glicoproteína P no endotélio dos vasos da barreira hematoliquórica, ligando-se assim aos receptores H₁ cerebrais (Figura 4) e originando seu principal efeito adverso: a sedação.²⁶ As principais diferenças entre os anti-H₁ de primeira e de segunda geração são listadas no quadro 4.

Anti-H₁ de segunda geração

São substâncias desenvolvidas nos últimos 25 anos, algumas derivadas dos anti-H₁ de primeira geração, porém oferecendo maiores vantagens em relação aos compostos de primeira geração, em decorrência de apresentarem menores efeitos anticolinérgicos ou sedativos.²³ Entretanto, não são livres de efeitos adversos, e alguns interagem com outras drogas e substâncias.²³

As interações que ocorrem no metabolismo em relação aos anti-H₁ de segunda geração, tais como a terfenadina, o astemizol, a loratadina, a desloratadina, a ebastina, a fexofenadina, a cetirizina, a levocetirizina, a mizolastina, a epinastina e a rupatadina, têm sido intensivamente estudadas desde os relatos iniciais de graves arritmias cardíacas associadas com o uso da terfenadina.^{23,29} De forma geral, podemos afirmar que a segunda geração dos anti-H₁ atua como substrato da gp.²³ Devido também a

QUADRO 3: Classificação química dos anti-histamínicos H1

Alquilaminas	Etanolaminas	Etilenodiaminas	Fenotiazinas	Piperazinas	Piperidinas
Bromofeniramina ¹	Carbinoxamina ¹	Antazolina ¹	Prometazina ¹	Buclizina ¹	Azatadina ¹
Clorfeniramina ¹	Clemastina ¹	Pirilamina ¹	Mequitazina ¹	Ciclizina ¹	Cipro-heptadina ¹
Dexclorfeniramina ¹	Dimenidrinato ¹	Tripelenamina ¹	Trimepazina ¹	Meclizina ¹	Cetotifeno ¹
Feniramina ¹	Difenidramina ¹			Oxatomida ¹	Loratadina ²
Dimetindeno ¹	Doxilamina ¹			Hidroxizina ¹	Desloratadina ²
Tripolidina ¹	Feniltioxamina ¹			Cetirizina ²	Bilastina ²
Acrivastina ¹				Levocetirizina ²	Ebastina ²
					Terfenadina ²
					Fexofenadina ²
					Levocabastina ²
					Mizolastina ²
					Rupatadina ²

¹ Anti-H1 de primeira geração ou clássico; ² anti-H1 de segunda geração.
Fonte adaptada: de Benedictis FM, et al.²⁶



FIGURA 5: Sintomas e sinais dos efeitos adversos dos anti-histamínicos H₁ de primeira geração

esse fato, os anti-H₁ de segunda geração apresentam muito menos efeitos sedativos que os de primeira geração, uma vez que são retirados do SNC pela gP (Figura 4).²³ Por sua vez, alguns anti-H₁ de segunda geração sofrem uma metabolização inicial relevante no fígado ou no intestino, mediada pelo CYP.²³

A atenção ao metabolismo dos anti-H₁ via CYP3A4 tornou-se relevante a partir da observação das interações medicamentosas entre a terfenadina e a eritromicina e o cetoconazol.²³ Posteriormente, outros

substratos e/ou inibidores do CYP3A4, tais como a fluoxetina, a toleandromicina e o zileuton, entre outras drogas, foram investigados em relação à sua interação com a terfenadina, que tem seus níveis plasmáticos aumentados quando coadministrada com essas drogas.²³

A *fexofenadina* não é metabolizada via CYP, e 95% das moléculas são recuperadas na urina e nas fezes.²³ Assim não interage com os inibidores do CYP3A4 ou outras isoenzimas. A *fexofenadina* tem-se

QUADRO 4: Diferenças entre anti-H₁ de primeira e segunda geração

Anti-histamínicos H ₁ de primeira geração	Anti-histamínicos H ₁ de segunda geração
Geralmente administrados em três ou quatro tomadas ao dia	Geralmente administrados em uma ou duas tomadas ao dia
Cruzam a barreira hematoliquórica (em decorrência da sua lipofilicidade, do seu baixo peso molecular e do fato de não serem substratos do sistema da bomba de efluxo da glicoproteína P)	Não cruzam a barreira hematoliquórica (em decorrência da sua lipofobicidade, do seu alto peso molecular e do fato de serem substratos do sistema da bomba de efluxo da glicoproteína P)
Causam diversos efeitos adversos (sedação, hiperatividade, insônia e convulsões)	Não causam efeitos adversos relevantes na ausência de interações medicamentosas
Relatos de caso de toxicidade regularmente publicados	Virtual ausência de relatos de toxicidade grave
Ausência de estudos clínicos, placebo controlados, randomizados e duplo-cegos	Alguns estudos clínicos, placebo controlados, randomizados e duplo-cegos, inclusive em crianças
Dose letal identificada em lactentes e crianças	Sem relato de fatalidade em superdosagem

Fonte adaptada: de Benedictis FM, et al.²⁶

mostrado um anti-H₁ de perfil seguro, uma vez que não apresenta efeitos cardíacos adversos mesmo em altas doses.²³ Quando a fexofenadina é coadministrada com um inibidor da gP, os seus níveis aumentam em três vezes no plasma.²³ A fexofenadina é um potente substrato da gP, e como tal muito da sua biodisponibilidade e da sua eliminação depende desse sistema de transporte.⁷ Drogas ou substâncias que são capazes de induzir a gP, tais como a rifampicina, determinarão uma menor concentração de fexofenadina no sangue, o que diminui a eficácia da droga.²³ Por outro lado, quando a fexofenadina é coadministrada com o probenecide (um inibidor do OATP) suas concentrações no plasma aumentam significativamente, à custa de uma menor excreção renal.²³ O suco de *grapefruit* tem demonstrado interagir com a fexofenadina no sistema da gP, determinando uma queda nos seus níveis séricos, o que também é observado com o suco de laranja e de maçã.²³ Há necessidade de ajuste da dose na presença de disfunção renal.¹⁵

A *loratadina* também sofre importante primeiro passo metabólico no fígado, uma vez que é quase completamente metabolizada pelo CYP, formando uma variedade de metabólitos.²³ Um dos seus metabólitos é a desloratadina, a qual, após metabolização, origina a molécula ativa denominada decarboetoxiloratadina, sendo sua formação mediada tanto pelo CYP3A4 como pelo CYP2D6.³⁰ Com base nesse perfil, a loratadina é candidata a interações medicamentosas com outras drogas metabolizadas pelo CYP.²³ A loratadina pode atuar tanto como substrato quanto como potente inibidor do sistema da gP, porém em menor monta que o verapamil e a ciclosporina. Dessa forma existem possibilidades de interações farmacológicas.²³ Há necessidade de ajuste da dose em casos de insuficiência renal ou hepática.¹⁵ Cerca de 0,46% da dose terapêutica materna da loratadina é transferida ao leite.¹⁵

Embora a *desloratadina*, quando coadministrada com inibidores do CYP (especialmente do CYP3A4, eritromicina e cetoconazol), tenha demonstrado um leve aumento nas concentrações plasmáticas,³¹ não se observaram efeitos eletrocardiográficos adversos.^{32,33} O suco de *grapefruit* não demonstra interação com a desloratadina.²³ Na população pediátrica os estudos farmacocinéticos com a desloratadina têm sido realizados com crianças pré-escolares e escolares.²⁶ As doses de desloratadina são de 1,25 mg (2,5 ml) para crianças de 2 a 5 anos e 2,5 mg (5 ml) para crianças de 6 a 11 anos de idade.²⁶ Quando crianças com idade de 6 meses a 2 anos foram estudadas com doses de 1 mg para crianças de 6 meses a 1 ano e doses de 1,25 mg para crianças com idade \geq 1 ano e

\leq 2 anos, o perfil de eficácia e tolerabilidade foi adequado.²⁶

A *ebastina* é quimicamente relacionada com a terfenadina, sendo totalmente transformada via CYP3A4 a metabólitos entre os quais o ativo é a carebastina.³⁴ Quando a ebastina é coadministrada com inibidores do CYP3A4, os seus níveis séricos se elevam.²³ Isso pode resultar em atividade eletrocardiográfica alterada; sendo assim, a ebastina tem potencial arritmogênico devido a interações medicamentosas.^{35,36} Há necessidade de ajuste da dose na insuficiência hepática.¹⁵

A *mizolastina* sofre importante metabolização hepática via glucoronização, com pouca participação do CYP.³⁷ Como resultado a droga é principalmente eliminada como conjugados sem a transformação em metabólitos ativos.²³ Os níveis séricos da mizolastina, quando coadministrada com cetoconazol ou eritromicina, elevam-se, embora sem relevância do ponto de vista de atividade elétrica cardíaca.²³ Em relação ao sistema da gP, as informações referentes à mizolastina são escassas e limitadas ao aumento dos níveis da digoxina (um substrato da gP), quando coadministrada. A mizolastina parece comportar-se como inibidora da gP.²³ Não há dados demonstrando a necessidade de ajuste de dose frente a doença hepática ou renal.¹⁵

A *epinastina* não sofre metabolização hepática e conseqüentemente não sofre interações medicamentosas com inibidores ou indutores do CYP; também não apresenta efeitos cardíacos adversos.^{38,39}

A *cetirizina* é um ácido carboxílico, com mistura racêmica de enantiômeros R e S, derivados da hidroxizina.²³ Não sofre metabolização hepática e assim não interage com metindutores ou inibidores do CYP no fígado.²³ Também não têm sido observadas alterações eletrocardiográficas quando administrada até seis vezes a dose recomendada.⁴⁰ A cetirizina parece ser um substrato da gP, tendo possíveis interações medicamentosas nessa esfera, porém ainda não bem esclarecidas.²⁸ Há necessidade de ajuste da dose frente à idade avançada, doença hepática ou renal.¹⁵

A *levocetirizina* é o enantiômero R ativo da cetirizina racêmica, que obviamente também não sofre metabolização hepática, não demonstra efeitos cardíacos adversos ou interações medicamentosas documentadas.⁴¹ A levocetirizina é um fraco substrato da gP, sendo improvável sua interação com outras drogas nesse sistema de transporte.²³ Em estudos de quatro semanas de uso, incluindo crianças de 6 a 12 anos de idade com rinite alérgica, a levocetirizina foi utilizada em dose equivalente à de adultos (5 mg/dia), demonstrando uma incidência mínima de efeitos adversos, os quais foram comparados com os efeitos

adversos do placebo.^{42,43}

A *rupatadina* é metabolizada pelo CYP no fígado, sofrendo interações com drogas metabolizadas por esse sistema. No entanto não têm sido documentados efeitos cardíacos adversos.⁴⁴

Efeitos sobre o sistema nervoso central

Os anti-H₁ de primeira geração são drogas lipofílicas com escassa afinidade pela gP, diferentemente dos de segunda geração, os quais são lipofóbicos e com afinidade pela gP. A diferença entre esses dois grupos de drogas baseando-se no seu peso molecular (teoria de que moléculas menores cruzariam mais facilmente a BHL) está tornando-se menos relevante.⁴⁵ Como exemplo, a desloratadina, que tem peso molecular de 338,9, nesse contexto é similar à hidroxizina (peso molecular de 347,9), porém essas duas drogas têm permanência diferente nos tecidos cerebrais.⁴⁵

Os critérios para classificar os efeitos sedativos de um anti-H₁ são baseados em três parâmetros que devem estar minimamente avaliados: (i) impacto subjetivo sobre a sonolência (presença dela); (ii) avaliação objetiva de alterações nas funções cognitivas e psicomotoras; e (iii) ocupação dos receptores H₁ centrais em estudos baseados em tomografia com emissão de pósitrons (PET).⁴⁵ Embora os dois últimos critérios sejam relevantes, todos os três devem estar presentes para classificar uma droga como tendo ação sedativa.⁴⁶

Tagawa et al.,⁴⁷ em estudo placebo-controlado, avaliaram os efeitos sobre o SNC da ebastina 10 mg e da clorfeniramina 2 mg. A ocupação dos receptores H₁ cerebrais se correlacionou com os níveis plasmáticos da clorfeniramina e por sua vez determinou uma deterioração das funções cognitivas. Entretanto isso não foi observado no caso da ebastina (especificamente com o seu metabólito ativo carebastina). De fato a ocupação da ebastina nos receptores H₁ (HR₁) cerebrais foi de cerca de 10%, enquanto que a da clorfeniramina 2 mg excedeu 50%. De forma geral, a ocupação percentual dos HR₁ cerebrais pelos anti-H₁ de segunda geração varia de 10-30% (cetirizina), embora a fexofenadina pareça não ocupá-los.⁴⁸

A definição para que um anti-H₁ seja considerado não-sedativo é de que a sua ocupação dos receptores H₁ no SNC não exceda 20%, quando administrado na dose máxima recomendada.²⁸ As manifestações adversas centrais aparecem quando cerca de 50% dos receptores H₁ estão ocupados, embora alguns autores acreditem que isso ocorra com ocupação de 60 a 70% dos HR₁.^{47,48}

Em termos gerais, após diversos testes (visuais, oculomotores, de detecção e identificação de sinais

acústicos e visuais, além de testes de tomada de decisões), os anti-H₁ de segunda geração, quando administrados em dose única ou durante quatro a cinco dias, não diferem significativamente do placebo em relação aos efeitos no SNC.⁴⁵ Em oposição, os anti-H₁ de primeira geração demonstraram alterações nos testes executados.^{45,49} No entanto sabe-se da ocorrência de fenômeno de tolerância, havendo uma marcada redução nos efeitos adversos sobre o SNC com os anti-H₁ de primeira geração quando administrados ao longo de quatro a cinco dias consecutivos.⁴⁵

Deve-se levar em conta que a grande maioria dos dados obtidos tem sido por meio de estudos com voluntários sadios.⁴⁵ Isso torna difícil extrapolar esses dados para o restante da população, uma vez que indivíduos alérgicos são influenciados pela presença de mediadores inflamatórios presentes na fisiopatogenia dessas doenças, o que pode determinar alterações de permeabilidade capilar, não só periférica, como também na BHL, determinando maiores efeitos adversos no SNC.⁴⁵

Efeitos adversos cardíacos

Sabe-se que o bloqueio dos canais de potássio no coração (canais Kv11.1, codificados pelo gene *HERG*, *human ether-a-gogo related gene*) pode prolongar o intervalo QT no eletrocardiograma, originando arritmias potencialmente graves e fatais.⁵⁰ Doses de cerca de 1.400 mg de fexofenadina durante uma semana em voluntários sadios não alteraram o intervalo QT, mesmo quando coadministrada com cetoconazol ou eritromicina.⁵⁰

A hidroxizina parece não induzir arritmias ventriculares, embora alterações nas ondas T tenham sido relatadas quando utilizadas altas doses.⁵¹ O seu metabólito cetirizina não bloqueia os canais Kv11.1, mesmo em elevadas concentrações e diferentes circunstâncias, sendo assim raramente associado a efeitos cardíacos adversos.⁵⁰ Dessa forma também parece comportar-se a levocetirizina.⁵⁰

A ebastina é capaz de interagir com os canais Kv11.1, embora não se tenham relatado efeitos adversos cardíacos.⁵⁰ Em estudo no qual foi utilizada cinco vezes a dose preconizada (total de 50 mg), não se observaram efeitos sobre o intervalo QT.⁵⁰ No entanto, deve-se ter precaução com doentes com intervalo QT longo que usam medicamentos que afetam o CYP ou que têm hipocalcemia.⁵⁰ A carebastina não parece bloquear os canais de potássio no coração.⁵⁰

A loratadina tem demonstrado certos efeitos sobre os canais Kv11.1.⁵⁰ O uso concomitante da loratadina com drogas que inibem o CYP3A4 aumenta as concentrações da loratadina, embora geralmente sem prolongamento

do intervalo QT, exceto quando é administrada com a nefazodona (antidepressivo).⁵⁰ De forma geral, a loratadina parece não exercer efeito clínico sobre os canais de potássio.⁵⁰ Por sua vez a desloratadina parece não bloquear os canais de potássio.⁵⁰

A mizolastina é estruturalmente similar ao astemizol e liga-se aos canais de potássio cardíacos em concentrações maiores que aquelas terapeuticamente alcançadas, podendo induzir bloqueio desses canais.⁵⁰ Em voluntários normais a mizolastina não alterou o intervalo QT, mesmo em doses quatro vezes maiores que as habituais.⁵⁰

As concentrações da rupatadina se elevam quando a droga é coadministrada com inibidores do CYP, embora isso não pareça prolongar o intervalo QT, mesmo quando usada com a eritromicina e o cetoconazol.⁵⁰

Assim três possíveis perguntas devem orientar o médico antes de prescrever um anti-H₁: (i) o doente tem alguma forma de doença cardíaca? Caso

tenha, então um anti-H₁ com pouco ou nenhum efeito sobre os canais Kv11.1 deve ser usado; (ii) o doente está sob uso de alguma destas drogas: macrolídeos, opiáceos, imidazólicos, antipsicóticos, antimaláricos ou anti-tuberculosos? Caso esteja, então a prescrição deve ser cautelosa ou não realizada, uma vez que essas drogas podem prolongar a repolarização cardíaca;⁵⁰ (iii) o doente apresenta algum fator de risco, tal como dietas especiais (suco de *grapefruit*), doença hepática, distúrbio eletrolítico, etc., e recebe drogas não-antiarrítmicas com potencial de prolongar o intervalo QT? Em caso afirmativo, a prescrição do anti-H₁ deve ser precedida e sucedida pela realização de G e avaliação de um cardiologista.⁵⁰

Anti-H₁ na dermatite atópica

O prurido é o sintoma mais comum e menos tolerado em doentes com dermatite atópica (DA); a sua redução ou controle pode resultar em significativa melhoria da qualidade de vida desses doentes.²⁶ No

QUADRO 5: Nomes comerciais dos anti-H1 disponíveis no mercado brasileiro

Foram incluídos na lista os nomes comerciais dos anti-H1 utilizados nas várias especialidades médicas, sob a via de uso oral, parenteral, nasal e ocular, incluindo drogas utilizadas como antieméticos e orexígenos.

Antazolina (Albassol colírio[®])
 Azatadina (Cedrin[®])
 Bromofeniramina ou bronfeniramina (Bialerge[®])
 Buclizina (Apetibê suspensão[®], Buclina[®], Buclivit[®], Carnabol[®], Klizin[®], Lanabol[®], Lisinvitam[®], Nutri-ped suspensão[®], Nutrimaiz SM[®], Postafen[®] - em geral usados para cinetose ou como orexígenos)
 Carbinoxamina (Naldecon[®])
 Cetirizina (Zetaler[®], Cetrizin[®], Zyrtec[®], Zetir[®], CetiHexal[®], Zinetrin[®])
 Cetotifeno (Asdron[®], Asmen[®], Nemesil[®], Zaditen[®])
 Clemastina (Agasten[®])
 Clorfeniramina (Resfenol[®], associação paracetamol e efedrina)
 Desloratadina (Desalex[®])
 Dexclorfeniramina (Polaramine[®], Dexmine[®], Desclofan[®])
 Difenidramina (Alergo filinal[®], Difenidrin injetável[®] - 50 mg/ml)
 Dimenidranato (Aziaç[®], Dimedril[®], Dramavit[®], Dramin[®], Dramin B6 DL[®])
 Dimetindeno (Trimedal[®])
 Doxilamina (Bronco-ped[®], Revenil[®])
 Ebastina (Ebastel[®])
 Epinastina (Talerç[®])
 Feniramina (Claril[®])
 Fexofenadina (Allegra[®], Fexodane[®])
 Hidroxizina (Hixizine[®], Prurizin[®])
 Levocetirizina (Zysem[®])
 Loratadina (Claritin[®], Loranil[®], Loralerg[®], Clarilerg[®], Clistin[®], Loremix[®], Lorasc[®])
 Meclizina (Meclin[®])
 Mequitazina (Primasone[®])
 Pirilamina (Prenefrin nasal[®], Alersan[®])
 Prometazina (Fenergan[®], Pamergan[®], Lisador[®])
 Rupatadina (Rupafin[®])
 Tripelenamina (Alergitrat gel[®])
 Tripolidina (Actifedrin[®])

Dados obtidos no site: <http://www.bulas.med.br/>, acesso 31 Jan 2009

entanto a histamina é apenas um dos mediadores do prurido na DA, e o efeito dos anti-H₁ tem sido questionado.²⁶ Os anti-H₁ clássicos têm sido prescritos para tratar o prurido pelos seus efeitos sedativos na hora de dormir.²⁶ Por outro lado, os anti-H₁ de segunda geração têm sido ineficazes no controle do prurido associado à DA.⁵²

Anti-H₁ na urticária

Os anti-H₁ de segunda geração são as únicas drogas com evidência de classe 1 e grau de recomendação A pela medicina baseada em evidências (MBE) indicadas para o tratamento da urticária crônica (UC), pela existência de estudos prospectivos randomizados, duplo-cegos, placebo controlados.⁵³ São drogas indicadas como primeira linha no tratamento sintomático da UC.^{26,52} Os anti-H₁ de segunda geração oferecem controle moderado a bom em 44-91% de todos os tipos de urticária e em 55% dos doentes com UC.⁵⁴ Todos os anti-H₁ são mais efetivos em reduzir o prurido do que em diminuir a frequência, o número e o tamanho das urticárias.⁵⁵

Alguns autores postulam que em adultos jovens, se doença associada, a dose do anti-H₁ de segunda geração deveria ser elevada em até quatro vezes em relação à recomendada pelos fabricantes, antes de se trocar o tratamento ou adicionar outra droga ao tratamento da UC (indicações *off-label*, não aprovadas ainda pela Agência de Vigilância Sanitária – Anvisa – no Brasil).⁵⁴ Essa sugestão ainda corresponde na MBE a uma classe 3 de evidência e grau C de recomendação.⁵⁴ Um estudo recente, em que se utilizou cetirizina em 22 doentes com UC, contrargumentou essas recomendações, uma vez que não se observou melhora após duas semanas de tratamento com 30 mg de cetirizina⁵⁶ – resultado talvez decorrente de observação por período reduzido de tempo.

Os anti-H₁ clássicos mais amplamente utilizados na UC pertencem ao grupo das etanolaminas (difenidramina, clemastina), piperazinas (hidroxizina, dexclorfeniramina) e piperidinas (cipro-heptadina e cetotifeno).⁵⁷ O cetotifeno provou ser mais efetivo que a clemastina em um estudo com 305 pacientes com UC, embora a incidência de efeitos adversos tenha sido similar (20 a 21% dos doentes).⁵⁸

Alguns estudos randomizados compararam os efeitos da cetirizina no tratamento da UC em relação tanto à hidroxizina⁵⁹ quanto à loratadina⁵⁷ e demonstraram eficácia clínica similar, porém com perfil de segurança superior em relação à hidroxizina.

Em geral, nos estudos comparando diversos anti-H₁ de segunda geração entre si no tratamento da UC, não se têm obtido diferenças significativas no que

tange ao controle dos sintomas, qualidade de vida dos doentes ou perfil de segurança, sendo todos indicados como agentes de primeira linha no tratamento da UC.⁵⁷ Os diferentes agentes anti-H₁ disponíveis no mercado brasileiro encontram-se listados no quadro 5.

Anti-H₁ em situações especiais

GESTAÇÃO:

Os dados obtidos do uso dos anti-H₁ na gestação são observacionais. Os anti-H₁ classificados como categoria B pelo FDA nos Estados Unidos (risco não demonstrado em animais, mas sem estudos controlados em humanos) são:⁶⁰ (i) anti-H₁ de **primeira geração**: clorfeniramina, tripilenamina (disponíveis no Brasil apenas em associações com descongestionantes nasais sistêmicos não permitidos na gestação); dexclorfeniramina, dimenidrato e cipro-heptadina. Esses anti-H₁ devem ser de primeira escolha no primeiro trimestre da gestação pela grande experiência no seu uso e evitados no terceiro trimestre devido ao risco de convulsões neonatais; (ii) anti-H₁ de **segunda geração**: loratadina e cetirizina.

São classificados como categoria C (risco demonstrado em animais ou ausência de estudos em animais ou humanos) pelo FDA: (i) anti-H₁ de **primeira geração**: bromofeniramina, difenidramina, hidroxizina e clemastina; (ii) anti-H₁ de **segunda geração**: fexofenadina e ebastina.

LACTAÇÃO:

Os anti-histamínicos clássicos devem ser evitados na lactação, principalmente nos primeiros meses de vida da criança, pelo risco de irritabilidade, sedação e diminuição da quantidade do leite materno.⁶⁰ Os fabricantes dos anti-H₁ cetirizina, cipro-heptadina, hidroxizina, loratadina e mizolastina orientam nas suas bulas evitar o uso durante o período da amamentação.⁶¹ Assim os anti-H₁ só deveriam ser usados durante a lactação quando sua necessidade de uso sobrepõe os riscos oferecidos à criança.⁶¹ A clorfeniramina causa sonolência e diminuição da alimentação na criança.⁶¹ Os anti-histamínicos de segunda geração loratadina e cetirizina podem ser utilizados nesse período em situações de necessidade, uma vez que apenas pequenas quantidades são encontradas no leite materno.^{60,61}

LACTENTES E CRIANÇAS PRÉ-ESCOLARES:

Entre os anti-H₁ de primeira geração licenciados para uso antes dos dois anos de idade temos apenas a hidroxizina e a clorfeniramina.⁶¹ Embora as crianças possam tornar-se acostumadas com o efeito sedativo dessas drogas, há um considerável risco de bloqueio psicomotor, o que

pode determinar efeitos negativos sobre a segurança das crianças e sua educação.⁶¹ A desloratadina pode ser usada na Europa e nos EUA para crianças com 1 ano de idade ou mais. A fexofenadina e a levocetirizina só podem ser prescritas para crianças com mais de 6 anos. Há dados sobre a segurança do uso da cetirizina para crianças entre 1 e 2 anos de idade, na dose de 0,25 mg/kg, dividida em duas tomadas diárias.⁶¹

IDOSOS:

Nos idosos, os anti-H₁ são comumente empregados no tratamento da rinite, conjuntivite, prurido, eczema e urticária, além da profilaxia de reações anafilactoides.⁶² Os anti-H₁ de segunda geração propiciam alternativas excelentes, efetivas e seguras aos anti-H₁ clássicos nessa faixa etária. Como com todas as medicações, a escolha de qual droga a ser utilizada deve ser feita de acordo com as necessidades do doente. O tratamento deve ser planejado levando em consideração as drogas coadministradas, o potencial de interações medicamentosas e as comorbidades presentes. Os anti-H₁ de primeira geração não devem ser usados no tratamento da urticária em idosos.⁶² Recentemente Chen et al.⁶³ publicaram estudo sobre *medicações potencialmente inadequadas a idosos* e concluíram que entre elas se destacam os anti-H₁ com efeitos anticolinérgicos e sedativos (primeira geração).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos anti-H₁ de primeira geração inibem o CYP (fundamentalmente o CYP2D6) e são capazes de interagir alterando o metabolismo de outras drogas detoxificadas por essa via, tais como os antidepressivos tricíclicos, os beta-bloqueadores, drogas antiarrítmicas e o tramadol.²³ Além disso, os anti-histamínicos de primeira geração causam conhecidos efeitos adversos, deprimindo as funções cognitivas e causando sonolência, entre outros. Têm a seu favor o custo monetário reduzido em relação aos anti-H₁ de segunda geração. A desloratadina, a fexofenadina, a cetirizina, a levocetirizina e a rupatadina têm demonstrado efeitos cardiotóxicos quando seus níveis citoplasmáticos se elevam, devido a interações com outras drogas ou com sucos de frutas tanto no sistema do CYP3A4, como no da gP e/ou no dos OATP.²³ Dado o seu maior perfil de segurança clínica em adultos e crianças, a frequente necessidade de associações de vários anti-H₁ em doses habituais para o controle da urticária crônica,⁶⁴ sua comodidade posológica e a existência de diversas preparações farmacêuticas genéricas no mercado brasileiro, deve ser reavaliada a ampla disponibilização dos anti-H₁ de segunda geração na rede pública de saúde pelas autoridades competentes. □

REFERÊNCIAS

1. Jutel M, Bblaser K, Akdis CA. Histamine in chronic allergic responses. *J Invest Allergy Clin Immunol*. 2005;15:1-8.
2. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1185-06.
3. Leurs R, Church MK, Taghialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:489-98.
4. Hill SJ, Ganelin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev*. 1997;49:253-78.
5. Milligan G, Bond RA, Lee M. Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends Pharmacol Sci*. 1995;16:10-3.
6. Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol*. 2001;60:1133-42.
7. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:399-411.
8. Leff P. The two-state model of receptor activation. *Trends Pharmacol Sci*. 1995;16:89-97.
9. Perzanowska M, Malhotra D, Skinner SP, Rihoux JP, Bewley AP, Petersen IJ, et al. The effect of cetirizine and loratadine on codeine-induced histamine release in human skin in vivo assessed by cutaneous microdialysis. *Inflamm Res*. 1996;45:486-90.
10. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:649-83.
11. Ciprandi G, Cerqueti PM, Sacca S, Cilli P, Canonica GW. Levocabastine versus cromolyn sodium in the treatment of pollen-induced conjunctivitis. *Ann Allergy*. 1990;65:156-8.
12. Buscaglia S, Paolieri F, Catrullo A, Fiorino N, Riccio AM, Pesce G, et al. Topical ocular levocabastine reduces ICAM-1 expression on epithelial cells both in vivo and in vitro. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:1188-96.
13. Ahluwalia P, Anderson DF, Wilson SJ, McGill JI, Church MK. Nedocromil sodium and levocabastine reduce the symptoms of conjunctival allergen challenge by different mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:449-54.
14. Ciprandi G, Catrullo A, Cerqueti P, Tosca M, Fiorino N, Canonica GW. Loratadine reduces the expression of ICAM-1. *Allergy*. 1998;53:545-6.
15. Del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(Suppl1):3-12.
16. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;18:2203-17.
17. Tahara H, Kusuhara H, Fuse E, Sugiyama Y. P-glycoprotein plays a major role in the efflux of fexofenadine in the small intestine and blood-brain barrier, but only a limited role in its biliary excretion. *Drug Metab Dispos*. 2005;33:963-8.
18. Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. Evaluation of the interaction of loratadine and desloratadine with P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos*. 2001;29:1080-3.
19. Yasui-Furukori N, Uno T, Sugawara K, Tateishi T. Different effects of three transporting inhibitors, verapamil, cimetidine, and probenecid, on fexofenadine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77:17-23.
20. Simons FE, Simons KJ. Clinical pharmacology of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol*. 2002;17:141-78.
21. Hoen PA, Bijsterbosch MK, van Berkel TJ, Vermeulen NP, Commandeur JN. Midazolam is a phenobarbital-like cytochrome p450 inducer in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:921-7.
22. Jurima-Romet M, Crawford K, Cyr T, Inaba T. Terfenadine metabolism in human liver. In vitro inhibition by macrolide antibiotics and azole antifungals. *Drug Metab Dispos*. 1994;22:849-57.
23. Bartra J, Velero AL, del Curvillo A, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(Suppl 1): 29-36.
24. Matheny CJ, Lamb MW, Brouwer KLR, Pollack GM. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic implications on P-glycoprotein modulation. *Pharmacotherapy*. 2001;21:778-96.
25. Hansten PD, Levy RH. Role of P-glycoprotein and Organic Anion Transporting Polypeptides in Drug Absorption and Distribution: Focus on H1-Receptors Antagonists. *ClinDrug Invest* 2001;21:587-96.
26. de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy*. 2008;63:1395-1404.
27. Hamelin BA, Bouayad A, Drolet B, Gravel A, Turgeon J. In vitro characterization of cytochrome P450 2D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists. *Drug Metab Dispos*. 1998;26:536-9.
28. Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:312-8.
29. Davies AJ, Harindra V, McEwan A, Ghose RR. Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. *BMJ*. 1989;298:325.
30. Yumibe N, Huie K, Chen KJ, Snow M, Clement RP, Cayen MN. Identification of human liver cytochrome P450 enzymes that metabolize the nonsedating antihistamine loratadine. Formation of descarboethoxyloratadine by CYP3A4 and CYP2D6. *Biochem Pharmacol*. 1996;51:165-72.
31. Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy*. 2001;56 Suppl 65:7-13.
32. Banfield C, Hunt T, Reyderman L, Statkevich P, Padhi D, Affrime M. Lack of clinically relevant interaction between desloratadine and erythromycin. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41 Suppl 1:29-35.
33. Banfield C, Herron J, Keung A, Padhi D, Affrime M. Desloratadine has no clinically relevant electrocardiographic or pharmacodynamic interactions with ketoconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41 Suppl 1:37-44.
34. Hashizume T, Mise M, Terauchi Y, O L, Fujii T, Miyazaki H, Inaba T. N-Dealkylation and hydroxylation of ebastine by human liver cytochrome P450. *Drug Metab Dispos*. 1998;26:566-71.
35. Yap YG, Camm AJ. The current cardiac safety situation with antihistamines. *Clin Exp Allergy*. 1999;29 Suppl 1:15-24.
36. Hey JA, del Prado M, Sherwood J, Kreutner W, Egan RW. Comparative analysis of the cardiotoxicity proclivities

- of second generation antihistamines in an experimental model predictive of adverse clinical G effects. *Arzneimittelforschung*. 1996;46:153-8.
37. Simons FE. Mizolastine: antihistaminic activity from preclinical data to clinical evaluation. *Clin Exp Allergy*. 1999;29 Suppl 1:3-8.
 38. Kishimoto W, Hiroi T, Sakai K, Funae Y, Igarashi T. Metabolism of epinastine, a histamine H1 receptor antagonist, in human liver microsomes in comparison with that of terfenadine. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1997;98:273-92.
 39. Ohtani H, Kotaki H, Sawada Y, Iga T. A comparative pharmacokinetic-pharmacodynamic study of the electrocardiographic effects of epinastine and terfenadine in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1997;49:458-62.
 40. Sale ME, Barbey JT, Woosley RL, Edwards D, Yeh J, Thakker K, et al. The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56:295-301.
 41. Baltes E, Coupez R, Giezek H, Voss G, Meyerhoff C, Strolin Benedetti M. Absorption and disposition of levocetirizine, the enantiomer of cetirizine, administered alone or as cetirizine to healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001;15:269-77.
 42. de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:267-75.
 43. Potter PC, Paediatric Levocetirizine Study Group. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:175-80.
 44. Izquierdo I, Merlos M, García-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39:451-68.
 45. Montoro J, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Jáuregui I, et al. Effect of H1 antihistamines upon the central nervous system. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16 Suppl 1:24-8.
 46. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Tagliaberto M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1305-24.
 47. Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, et al. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): a comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:501-9.
 48. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, Mochizuki H, Kato M, Aoki M, et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:890-900.
 49. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin*. 2001;17:241-55.
 50. Dávila I, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Jáuregui I, Montoro J, et al. Effect of H1 antihistamines upon the cardiovascular system. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16 Suppl 1:13-23.
 51. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:233-52.
 52. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1999;135:1522-5.
 53. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006;61:321-31.
 54. Kožel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64:2515-36.
 55. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol*. 2002;17:249-86.
 56. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:34-8.
 57. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17 Suppl 2:41-52.
 58. Kamide R, Niimura M, Ueda H, Imamura S, Yamamoto S, Yoshida H, et al. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy*. 1989;62:322-5.
 59. Kalivas J, Breneman D, Tharp M, Bruce S, Bigby M. Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(Pt 2):1014-8.
 60. Schatz M. H1-antihistamines in pregnancy and lactation. *Clin Allergy Immunol*. 2002;17:421-36.
 61. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:631-50.
 62. Kaliner MA. H1-antihistamines in the elderly. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:465-81.
 63. Chen YC, Hwang SJ, Lai HY, Chen TJ, Lin MH, Chen LK, et al. Potentially inappropriate medication for emergency department visits by elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:53-61.
 64. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Costa Martins JE, Rivitti EA. Urticária. *An Bras Dermatol*. 2005;80:613-30.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Paulo Ricardo Criado
 Rua Carneiro Leão, 33. Vila Scarpelli - Santo André - SP. CEP 09050-430.
 Tel.: (11) 4426-8803
 E-mail: pcriado@usp.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Machado Filho CA. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):195-210.