



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

◦



Ana Isabel Salgueiro Rodrigues

◦



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

◦



Ana Isabel Salgueiro Rodrigues

Orientado por:

Dr. Marco Simão

◦

Resumo

Os medicamentos com ação anti-histamínica constituem um dos grupos terapêuticos mais usados no mundo, tanto em idade pediátrica, como em adultos. A sua indicação de utilização é o tratamento e também a profilaxia de patologias com base alérgica. Para este facto contribui também a realidade de existirem inúmeras apresentações que legalmente estão classificados como medicamentos não sujeitos a receita médica, o que facilita a sua aquisição e consumo.

Atendendo a que é um grupo de fármacos largamente utilizado, urge fazer uma análise da evidência científica que sustente a sua utilização com vista a fazer um uso seguro e otimizado deste grupo de fármacos, em particular nos grupos especiais: crianças, idosos e doentes poli-medicados.

Esta revisão tem como principal objetivo, uma atualização e sistematização da evidência científica mais recente nesta matéria.

Palavras chave: Histamina, Anti-histamínicos. Alergia. Otorrinolaringologia. Antagonistas receptores H1.

“O trabalho exprime a opinião do autor e não da FMUL”.

Abstract

Antihistaminic drugs are one of the most widely used therapeutic groups. It is used among children as well as adults in order to treat and/or prevent allergic based pathologies.

The innumerous presentations that are classified as non-prescription medicines in the market contribute to this massive consumption.

Given that it is a widely used group of drugs, an analyses of the scientific evidence that supports its use is in order to make it safe and optimized, specially in children, elderly and poly-medicated patients.

This review main objective is an updating and systematization of the most recent scientific evidence in this matter.

Key words: histamine, antihistaminic, allergy, otorrinolaringology, H1 antagonists receptors.

Índice

| | |
|---|----|
| Siglas..... | 4 |
| Introdução..... | 5 |
| Mecanismo de Acção dos Anti-histamínicos..... | 6 |
| Efeito anti-inflamatório dos Anti-histamínicos..... | 7 |
| Efeitos terapêuticos..... | 8 |
| Tipos de anti-histamínicos..... | 9 |
| Anti-histamínicos H1 de primeira geração <i>versus</i> segunda geração..... | 10 |
| Efeitos adversos/Interações farmacológicas/Toxicidade..... | 13 |
| Anti-histamínicos de ação tópica..... | 16 |
| Utilização de Anti-H1 em otorrinolaringologia..... | 17 |
| • Rinite Alérgica Sazonal/Perene..... | 17 |
| • Otite Média Serosa..... | 17 |
| • Otite Média Aguda..... | 18 |
| • Alterações do aparelho vestibular – enjoo de movimento..... | 18 |
| • Infecções víricas do trato respiratório superior..... | 19 |
| Considerações Finais..... | 20 |
| Agradecimentos..... | 21 |
| Referências Bibliográficas..... | 22 |

Siglas

- . anti-H1: anti-histamínicos que actuam nos receptores de histamina tipo 1
- . anti-H2: anti-histamínicos que actuam nos receptores de histamina tipo 2
- . anti-H3: anti-histamínicos que actuam nos receptores de histamina tipo 3
- . anti-H4: anti-histamínicos que actuam nos receptores de histamina tipo 4

- . BHE: Barreira hemato-encefálica

- . IL-1: interleucina 1

- . IL-4: interleucina 4

- . IL-6: interleucina 6

- . IL-13: interleucina 13

- . receptores H1: receptores da histamina tipo 1
- . receptores H2: receptores da histamina tipo 2
- . receptores H3: receptores da histamina tipo 3
- . receptores H4: receptores da histamina tipo 4

- . Th1: Linfócito T auxiliar tipo 1

- . Th2: Linfócito T auxiliar tipo 2

- . TNF: Factor de necrose tumoral

Introdução

É do conhecimento científico comum que vários mediadores estão envolvidos na fisiopatologia das doenças alérgicas. A histamina é o principal, e, exerce um papel fundamental na gênese dessas doenças, particularmente da rinite e da urticária.

No nariz, a histamina estimula as terminações nervosas sensoriais (prurido e espirros), aumenta a permeabilidade vascular (edema e obstrução) e as secreções glandulares (rinorreia). Na pele, provoca vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (eritema e edema) e estimula as terminações nervosas sensoriais (prurido). Nos pulmões, atua, principalmente, na musculatura lisa brônquica (broncoconstrição)^{1,51}.

Os anti-histamínicos são denominados segundo o receptor para histamina com o qual interagem. Assim, aqueles que atuam preferencialmente em receptores H1, H2, H3 e H4 são chamados, respetivamente, anti-H1, anti-H2, anti-H3 e anti-H4.

Os anti-H1 são os mais utilizados no tratamento das doenças alérgicas, dado que a histamina exerce seus efeitos nas doenças alérgicas interagindo principalmente com os receptores H1 presentes nos diferentes órgãos³⁰. É sobre este sub-grupo que se vai debruçar esta análise.

Nas últimas décadas, importantes avanços ocorreram no nosso conhecimento sobre os mecanismos pelos quais os anti-histamínicos H1 (Anti-H1) produzem os seus efeitos terapêutico e iatrogénico^{30,37}.

Os anti-H1 estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo e, embora tenham eficácia semelhante no tratamento de pacientes com rinoconjuntivite alérgica, urticária e outras doenças alérgicas, diferem de forma importante quanto à sua estrutura química, farmacologia clínica e potencial de toxicidade^{30,37,54,58}.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão de toda a evidência científica que sustenta a sua utilização com vista a fazer um uso seguro e otimizado deste grupo de fármacos, em particular nos grupos especiais: crianças, idosos e doentes poli-medicados.

Mecanismo de Acção dos Anti-histamínicos

A histamina é uma amina básica formada a partir de histidina pela histidina descarboxilase. Encontra-se na maioria dos tecidos, porém, está presente em altas concentrações no pulmão e na pele e em concentrações particularmente elevadas no trato gastrointestinal. Ao nível celular ela é amplamente encontrada nos mastócitos e basófilos.

Os antagonistas da histamina (anti-histamínico) são fármacos que inibem a ação da histamina, e produzem os seus efeitos farmacológicos, quer bloqueando a sua ligação aos recetores de histamina quer inibindo a atividade enzimática da histidina descarboxilase, enzima responsável pela descarboxilação intracelular do aminoácido histidina, que dá origem à histamina. Ou seja, para além de bloquearem a sua ação nos recetores, inibem a sua produção endógena.

Inicialmente as potências relativas dos anti-H1 baseavam-se na capacidade dos diferentes compostos de "inibir competitivamente" a ligação da histamina ao recetor H1, ou seja, em seu efeito "bloqueador" sobre esse recetor. Apesar disso, sabe-se, há já algum tempo, que, além de atuarem sobre os recetores H1, muitos anti-H1, em doses apropriadas, são capazes de inibir não somente a libertação de histamina por mastócitos, como também a própria ativação mastocitária. Alguns deles podem ainda regular a expressão e/ou a libertação de citocinas, quimocinas, moléculas de adesão e mediadores inflamatórios^{19,20,23,24,42,43}.

Efeito anti-inflamatório dos Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos competem pelos receptores H1 da histamina, impedindo a histamina de se ligar e contribuir para o desenvolvimento do processo inflamatório. Quando ocorre a ligação dos anti-histamínicos ao receptor da histamina, as vias de fosfolipase C, fosfolipase A e a via do fator nuclear de transcrição são ativadas. Essas vias auxiliam na síntese de proteínas anti-inflamatórias e inibem a síntese e liberação de mediadores inflamatórios, como a citocina³⁰.

A inflamação alérgica crônica, resultante da reação de fase tardia, apresenta componentes similares a outras formas de inflamação, que incluem quimiotaxia de células inflamatórias e sua ativação e proliferação, e com subsequente produção e liberação de vários mediadores químicos. Entre as células envolvidas na inflamação alérgica estão: células apresentadoras de antígenos (por exemplo, macrófagos), mastócitos, basófilos, linfócitos T, células epiteliais/endoteliais e os eosinófilos - principais agentes da inflamação crônica. Citocinas, quimocinas, mediadores inflamatórios e moléculas de adesão também contribuem para esse processo que, em última instância, ocasiona disfunção do órgão afetado³⁰.

Vários anti-H1 de segunda geração (particularmente a cetirizina) são capazes de inibir o influxo de eosinófilos ao local do estímulo alérgico em indivíduos sensibilizados. Estudos têm demonstrado que alguns deles podem, ainda, alterar a expressão de moléculas de adesão no epitélio e no eosinófilo, e reduzir *in vitro* a sobrevivência do eosinófilo. Finalmente, alguns anti-H1 de segunda geração demonstram, *in vitro* e *in vivo*, ser capazes de alterar a produção de citocinas inflamatórias (por exemplo, TNF, IL-1 e IL-6) e de citocinas reguladoras do equilíbrio Th1/Th2 (por exemplo, IL-4 e IL-13)³⁰.

Efeitos terapêuticos

A eficácia dos anti-H1 no tratamento das doenças alérgicas é atribuída primariamente à sua capacidade de regular negativamente a atividade da histamina sobre os recetores H1 localizados nas células endoteliais, musculatura lisa das vias aéreas e terminações nervosas sensoriais.

Dessa atividade resulta:

- . Diminuição da permeabilidade vascular, vasodilatação e secreção glandular;
- . Diminuição da rinorreia, do eritema e do edema cutâneo;
- . Broncodilatação;
- . Redução dos espirros, do prurido da mucosa nasal e da pele.

Tipos de anti-histamínicos

Em teoria, os anti-histamínicos estão divididos em três grupos: primeira, segunda e terceira geração.

Recentemente o desenvolvimento de outros metabolitos ativos a partir de anti-histamínicos de segunda geração deram origem à criação de um novo grupo - anti-histamínico de terceira geração. Esse termo surgiu espontaneamente, sem uma descrição clara do seu significado e implicações clínicas, o que induziu alguma confusão entre os profissionais.

Com base nas evidências sobre anti-histamínicos anti-H1, nenhum deles pode ser considerado como "anti-histamínico de terceira geração".

Para assim serem considerados, seria necessário que a nova classe de anti-histamínicos possuísse vantagens clínicas distintas dos compostos anteriormente existentes e reunisse pelo menos três pré-requisitos:

- . ausência de cardiotoxicidade;
- . inexistência de interações medicamentosas;
- . ausência de efeitos sobre o SNC.

Os anti-histamínicos de segunda geração tem como principal diferença relativamente aos de primeira geração, a sua elevada especificidade e afinidade pelos recetores H1 periféricos e pela menor penetração no sistema nervoso central, o que se traduz numa redução dos efeitos centrais⁵⁸.

Embora os anti-histamínicos de segunda geração sejam, geralmente, melhor tolerados do que os de primeira geração, alguns efeitos adversos, principalmente cardiotoxicidade, surgiram com alguns deles. Nas últimas décadas foram investigados e desenvolvidos novos compostos, com diferentes características farmacocinéticas. A maioria deles apresenta ainda propriedades anti-inflamatórias.

Anti-histamínicos H1 de primeira geração *versus* segunda geração

Em geral, os Anti-H1 de primeira geração são rapidamente absorvidos e metabolizados, o que exige a sua administração em três a quatro tomas diárias. Por terem fórmulas estruturais reduzidas e serem altamente lipofílicos, atravessam a barreira hematoencefálica, ligam-se com facilidade aos recetores H1 cerebrais e geram, assim, o seu principal efeito colateral: a sedação³⁰.

Os Anti-histamínicos H1 de segunda geração - compostos com elevada potência, efeito de longa duração e efeitos adversos mínimos - dificilmente atravessam a BHE e raramente causam sedação. Por terem alta afinidade pelos recetores H1, têm meia vida prolongada, o que lhes possibilita serem administrados em uma ou duas doses diárias.

A Tabela. 1 é um quadro resumo de uma análise comparativa entre os Anti-H1 de primeira e segunda geração.

Tabela. 1 - Anti-histamínicos H1 de primeira geração *versus* segunda geração.

| | Primeira Geração | Segunda Geração |
|----------------------------------|--|------------------------------------|
| Duração de ação | Curta – Várias administrações diárias | Longa – Administração única diária |
| Barreira hematoencefálica | Ultrapassa | Não ultrapassa |
| Ação SNC | Sedação, hiperatividade, insónia, convulsões | Sem efeitos centrais |
| Toxicidade | Relevantes | Pouco relevantes |
| Letalidade | Possível | Baixa probabilidade |

Em Portugal, estão comercializados vários Anti-H1 de primeira geração, e ainda hoje, apesar de existirem moléculas mais recentes, continuam a ser utilizados na prática clínica dado que a sua actividade farmacológica ainda tem interesse em algumas situações e entidades clínicas, para além do facto de que apenas este grupo tem disponíveis apresentações que podem ser administradas por via parentérica.

A Tabela 2 é um quadro resumo dos Anti-H1 de primeira geração comercializados em Portugal e as suas principais características farmacocinéticas.

Tabela 2 – Anti-H1 de primeira geração comercializados em Portugal.

| Geração | Fármaco | Duração de ação | Metabolismo hepático | Interação farmacológica | Ajuste de dose |
|----------|-----------------|-----------------|----------------------|-------------------------|----------------|
| Primeira | Clorofeniramina | 24h | sim | Possível | ND |
| | Clemastina | 12h | sim | Possível | ND |
| | Prometazina | 4-6h | sim | Possível | ND |
| | Dimenidrinato | 4-6h | sim | Possível | IH |
| | Difenidramina | 4-6h | sim | Possível | IH |
| | Hidroxizina | 4-6h | sim | Possível | IH |

ND, informação não disponível; IH, insuficiência hepática; (Adaptado de: Criado PR, *et al.*; Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(2): 195-210.)

Da análise da Tabela 2 podemos inferir que, entre os anti-histamínicos de primeira geração é de destacar que a clemastina é uma boa alternativa para ser usada em primeira linha em doentes com patologia hepática dado não haver dados que sustentem a obrigatoriedade de ajuste posológico na insuficiência hepática.

Por outro lado, os Anti-H1 de segunda geração por apresentarem um perfil farmacocinético, farmacodinâmico e de segurança no geral mais favorável, são hoje o grupo de Anti-H1 mais utilizado na prática clínica. Estas características devem-se principalmente à grande seletividade que apresentam para os recetores H1³⁰.

Apesar dos Anti-H1 de segunda geração serem considerados fármacos mais seguros e vantajosos em termos clínicos, apresentam uma menor efetividade na obstrução nasal, ainda que uma grande maioria tenha demonstrado adicionalmente propriedades anti-inflamatórias^{1,19,20,23,24,42,43}.

A Tabela 3 é um quadro resumo dos Anti-H1 de segunda geração comercializados em Portugal e as suas principais características farmacológicas.

Tabela 3 – Anti-H1 de segunda geração comercializados em Portugal.

| Geração | Fármaco | Duração de ação | Metabolismo hepático | Interação farmacológica | Ajuste de dose |
|------------|----------------|-----------------|----------------------|-------------------------|----------------|
| Segunda | Cetotifeno | 12 h | sim | ND | IH e IR |
| | Cetirizina | >24h | <40% | Improvável | IH e IR |
| | Loratadina | 24h | sim | Improvável | IH e IR |
| | Desloratadina | >24h | <15% | Improvável | IH e IR |
| | Fexofenadina | 24h | sim | sim | IR |
| | Ebastina | >24h | sim | Possível | IH e IR |
| | Mizolastina | 24h | sim | Possível | IH |
| | levocetirizina | >24h | <15% | Improvável | IH e IR |
| Rupatadina | 13h | sim | Improvável | IH e IR | |

ND, informação não disponível; IH, insuficiência hepática; IR, insuficiência renal (Adaptado de: Criado PR, *et al.*; Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(2): 195-210.)

Da análise à Tabela 3 podemos afirmar que a mizolastina seria um bom fármaco para usar em insuficientes renais e a fexofenadina seria uma primeira linha em doentes com patologia hepática por não ser necessário fazer ajuste de dose. Por outro lado a cetirizina, desloratadina e levocetirizina são fármacos com uma baixa metabolização hepática pelo que os torna também fármacos seguros em doentes com patologia hepática.

Efeitos adversos/Interações farmacológicas/Toxicidade

Dado que os anti-H1 são frequentemente prescritos por períodos longos, a probabilidade de desencadear efeitos adversos e interação com outros fármacos aumenta.

Os Anti-H1 de primeira geração pelas suas características físico-químicas, nomeadamente peso molecular, lipossolubilidade, baixa seletividade, baixa afinidade aos recetores H1, faz com que este grupo de fármacos interaja com outros tipos de recetores. Estas características fazem com que surjam os efeitos adversos que lhe são característicos^{30,37}.

Pelo que foi descrito, os Anti-H1 de primeira geração têm efeitos adversos mais marcados do que os de segunda. Na Tabela 4 estão descritos os efeitos adversos mais relevantes dos Anti-H1 de primeira geração.

Tabela 4 - Sintomas e sinais dos efeitos adversos dos anti-histamínicos H1 de primeira geração.



(Adaptado de: Criado *et al.*; Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(2): 195-210.)

Todos os **Anti-H1 de segunda geração**, à exceção de cetirizina, levocetirizina e fexofenadina, são metabolizados pela via do citocromo P450. O citocromo P450A está envolvido no metabolismo de muitos fármacos e a co-administração de dois ou mais substratos, origina a ocorrência de interações medicamentosas.

Assim em doentes polimedicados, a cetirizina, levocetirizina e fexofenadina, são os mais seguros, dado que ao utilizarem-se estes fármacos, ao invés de outros que sofram metabolização pelo citocromo P4503A, estamos a diminuir o risco de interação entre eles e os efeitos potencialmente tóxicos daí decorrentes.

Os Anti-H1 de primeira geração são bastante lipossolúveis, têm baixo peso molecular e alta afinidade pelos receptores H1 cerebrais, o que faz com que a sedação ocorra com frequência, mesmo em doses terapêuticas. Comparativamente, os Anti-H1 de segunda geração têm maior peso molecular, baixa lipossolubilidade e baixa afinidade pelos receptores H1 cerebrais. Assim, a maioria dos compostos desta geração, em doses terapêuticas, é aparentemente destituída de efeitos colaterais significativos no SNC. Os idosos e doentes sob tratamento com psicofármacos devem ser tratados com Anti -H1 de segunda geração dado que constituem grupos com maior vulnerabilidade a estes efeitos secundários (sedação, sonolência, diminuição da capacidade cognitiva).

Os Anti-H1 apresentam risco marcado de cardiotoxicidade (torsades de pointes, arritmias, prolongamento do intervalo QT) que são aparentemente dose-dependentes. Este fato é ainda mais relevante se concomitantemente os doentes tomarem outros fármacos metabolizadas pelo citocromo P450 (antifúngico, antibióticos cetoconazol, eritromicina) , uma vez que reduzem o metabolismo do Anti-H1 e aumentam sua concentração plasmática, potenciando a cardiotoxicidade. Neste grupo de doentes com patologia cardíaca concomitante os mais seguros são cetirizina, levocetirizina e fexofenadina (Anti-H1 de segunda geração)^{5,42,49}.

A maioria dos Anti-H1 de primeira geração, se não todos, apresentam efeitos farmacológicos não relacionados à ligação ao recetor H1. O principal deles é o efeito anticolinérgico, pela sua capacidade de ligar-se a recetores muscarínicos, ocasionando boca seca, taquicardia e retenção urinárias. Em doentes sob tratamento com fármacos potenciadores deste tipo de efeitos secundários, deverão ser usados preferencialmente Anti-H1 de segunda geração^{30,37}.

Este efeito anticolinérgico associado aos anti-histamínicos, e em particular os de primeira geração, também implica que não devam ser usados em doentes com glaucoma, mais especificamente o glaucoma de ângulo fechado em virtude de potenciarem o aumento da pressão intraocular, com conseqüente agravamento do

glaucoma. É de salientar que o seu efeito anticolinérgico é modesto, ainda assim requer especial precaução no manuseio deste grupo de fármacos nestes doentes.

Efeitos cardíacos adversos, com risco de vida (prolongamento QT e torsada de pointes), foram descritos com alguns dos anti-H1 de segunda geração (terfenadina e astemizol). Tais efeitos são resultado do bloqueio direto de uma classe específica de canais de potássio que controlam a fase de repolarização cardíaca, e não estão relacionados ao bloqueio do receptor H1. Assim, a cardiotoxicidade não é um efeito específico da classe¹⁵.

Anti-histamínicos de Acção tópica

Os principais sintomas de rinite alérgica são: rinorreia, congestão nasal, espirros, lacrimejo, prurido das mucosas orais e nasais. Estes sintomas interferem grandemente na qualidade de vida destes doentes.

Os quadros de rinite alérgica cursam na maioria das vezes com este tipo de sintomatologia e é neste tipo de sintomatologia que os anti-histamínicos de acção local têm um papel fundamental na rapidez com que controlam este tipo de sintomas localmente através da aplicação de formulações nasais e oftálmicas.

Assim, pela rapidez com que atuam e pelo facto de terem menos efeitos sistémicos constituem uma boa arma terapêutica quando se pretende um alívio rápido dos sintomas, pese embora não tenham tanta eficácia no controlo da patologia de base.

Este tipo de formulações tem vantagem como adjuvante da terapêutica sistémica.

Utilização de Anti-H1 em otorrinolaringologia

Rinite Alérgica Sazonal/Perene

Há evidência demonstrada que os anti-H1 são eficazes no tratamento da Rinite alérgica em adultos e crianças^{39,41,45,48,55,56}. Ainda assim os anti-H1 de primeira geração não mostraram evidência de superioridade relativamente ao de segunda geração pelo que devem ser os de segunda-geração a ser usados como primeira linha de tratamento dado terem um melhor perfil de segurança. Apenas se deve recorrer aos de primeira geração caso haja necessidade de usar a via endovenosa ou se os efeitos secundários forem benéficos ao tratamento.

A evidência científica existente é suficientemente robusta para recomendar o uso dos anti-H1 de segunda geração, particularmente da cetirizina, levocetirizina, ebastina, fexofenadina e loratadina^{39,41,45,47,48}.

Importa salientar que, os anti-H1 de segunda geração são bastante eficazes no controlo da maioria dos sintomas da rinite alérgica: rinorreia, espirros e prurido nasal. Por outro lado aparentemente são menos efetivos no controle sintomático da congestão nasal^{39,41,45,47,48}.

Grau de recomendação – 1 (Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz).

Nível de evidência – A (Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises).

Otite Média Serosa

Esta é uma das patologia mais frequentes em idade pediátrica. Estão documentadas elevadas concentrações de histamina no conteúdo líquido seroso, com uma elevação de todos os restantes mediadores inflamatórios alérgicos. Tendo em conta este facto o uso de Anti-H1 nesta patologia está justificado e pode inclusive ser bastante útil^{21,32}.

A evidência científica disponível, ainda assim, não suporta o uso dos Anti-H1 por rotina, pese embora possam ser usados particularmente se houver correlação do estado clínico com patologia de base alérgica^{21,32}.

Grau de recomendação – A evidência existente não suporta o uso, atendendo ao risco associado de efeitos secundários.

Nível de evidência – D (Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos).

Otite Média Aguda

A patogénese da Otite Média não está até hoje totalmente esclarecida, considera-se multifactorial, o envolvimento do sistema imunitário do doente, a disfunção da trompa de eustáquio, factores ambientais e intervenção bacteriana e vírica^{8,27}.

O papel atribuído aos anti-histamínicos (segunda geração) nesta patologia relaciona-se com o potencial anti-inflamatório que apresentam no controlo da inflamação de base alérgica, tendo um efeito sinérgico com outros fármacos com ação anti-inflamatória^{8,27}.

Contudo, as *guidelines* mais recentes não defendem o seu uso por rotina, não só porque a sua utilização não mostrou evidência de benefício adicional, como não podem ser desprezáveis os seus efeitos adversos^{8,27}.

Grau de recomendação – A evidência existente não suporta o uso, atendendo ao risco associado de efeitos secundários.

Nível de evidência – D (Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos).

Alterações do aparelho vestibular – enjoo de movimento

Está descrito e documentado o benefício dos Anti-H1 na prevenção e tratamento do enjoo associado ao movimento. O dimenidrato, difenidramina, prometazina são muitas vezes usados para bloquear os sinais histaminérgicos do núcleo vestibular para o centro do vómito na medula. Ainda assim apresentam um ratio risco/benefício desfavorável,

muito relacionado com os efeitos ao nível do Sistema Nervoso Central que apresentam. A prometazina apresenta ainda vantagem no tratamento do síndrome vertiginoso.

Neste tipo de indicação apenas os Anti-H1 de primeira geração surtem efeito dado que os de segunda geração não tem a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica.

Infecções víricas do trato respiratório superior

Os Anti-H1 de segunda geração parecem ter benefício no controlo sintomático neste tipo de infeções com uma melhoria da qualidade de vida do doente associada.

Existem muito poucos estudos feitos que demonstrem eficácia e benefício do uso de Anti-H1 nestas patologias. Os que existem, mostram que esta classe terapêutica parece ter uma eficácia significativa no controlo sintomático particularmente nos primeiros dias do quadro infeccioso. Mais importante que o bloqueio do efeito da histamina é a actividade anti-inflamatória independente dos receptores H1, com bloqueio de acção de algumas citocinas associadas ao processo inflamatório.

Grau de recomendação – A evidência existente não suporta o uso, atendendo ao risco associado de efeitos secundários.

Nível de evidência – D (Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos).

Considerações Finais

Embora os anti-H1 sejam úteis no tratamento das doenças alérgicas, diferenças relacionadas, provavelmente, com as propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas, antialérgicas e anti-inflamatórias fazem com que os diversos compostos existentes não sejam igualmente eficazes no controle dos sintomas da pele, do nariz e dos pulmões. Além disso, há uma grande variabilidade de resposta por parte dos doentes aos vários anti-H1, o que leva a uma grande variabilidade de resposta inter-individual.

As atividades anti-alérgica e anti-inflamatória, juntamente com a melhoria do perfil de segurança, tornaram os anti-histamínicos de segunda geração elementos de primeira linha nos tratamentos de longo prazo das reações alérgicas, tanto de fase imediata quanto de fase tardia.

Os anti-histamínicos de segunda geração por apresentarem menor cardiotoxicidade face aos de primeira geração deverão ser sempre os de primeira linha também no grupo com patologia cardíaca. Deve ser dada particular prioridade ao uso de: cetirizina, levocetirizina e fexofenadina, por não serem metabolizados pelo CYP450 e por serem os que apresentam melhor perfil de segurança.

Apesar da eficácia dos Anti-H1 de primeira e segunda geração ser sobreponível, existem diferenças significativas em termos de estrutura química, características farmacológicas, efeitos adversos e toxicidade, então o conhecimento das suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas é importante para uma melhor prática médica, especialmente em grupos especiais, crianças, idosos e doentes com outras comorbidades.

Das patologias na área da Otorrinolaringologia em que se utilizam os Anti-H1, só na Rinite alérgica há evidência científica robusta que suporta a sua utilização. São necessários mais estudos que possam evidenciar benefício inequívoco do seu uso nas restantes entidades clínicas.

Em conclusão, os Anti-H1 de segunda geração são sempre de primeira linha e apenas deverão ser usados os de primeira geração em situações em que os efeitos secundários possam ser favoráveis à situação clínica ou se for necessária administração por via endovenosa.

Agradecimentos

O primeiro agradecimento é dirigido ao Prof. Dr. Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão pela disponibilidade de aceitarem orientar o meu trabalho final.

Aos meus pais por tudo aquilo que me ajudaram a ser.

Ao meu marido por ter sido um dos meus maiores suportes neste projeto, sem a sua ajuda, incentivo e apoio não teria sido possível.

Aos meus filhos, Inês e Gonçalo, por serem a minha maior motivação, fonte de inspiração e sem dúvida os meus maiores e mais importantes “projectos”!

À minha família e amigos, por todo o apoio nesta longa caminhada...

Aos meus colegas de faculdade, professores, funcionários da FMUL pela forma como me acolheram, toda a ajuda e colaboração que me deram.

Aos meus colegas de profissão, farmacêuticos hospitalares, que também tiveram o seu papel para que chegasse até aqui.

Dedico-vos este trabalho!

E termino com uma citação que alguém muito importante para mim, uma vez me fez...

“Quando se tem os olhos fitos numa estrela, não se olha nunca para trás!”

Referências Bibliográficas

1. Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1342-8.
2. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:838-44.
3. Banfield C, Hunt T, Reyderman L, Statkevich P, Padhi D, Affrime M. Lack of clinically relevant interaction between desloratadine and erythromycin. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:29-35.
4. Banfield C, Herron J, Keung A, Padhi D, Affrime M. Desloratadine has no clinically relevant electrocardiographic or pharmacodynamic interactions with ketoconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:37-44.
5. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, Frew AJ, Morad M, Priori SG, et al. Cardiovascular safety of second-generation antihistamines. *Am J Rhinol*. 1999;13:235-43.
6. Benedetti MS, Plisnier M, Kaise J, Maier L, Baltés E, Arendt C, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [¹⁴C] levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eu J Clin Pharmacol*. 2001;57:571-82.
7. Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO, Pearlman DS. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:214-23.
8. Bonney AG, Goldman RD. Antihistamines for children with otitis media. *Can Fam Physician*. 2014; 60(1): 43-6.
9. Bozek A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly. *Drugs Aging*. 2017; 34(1): 21-28.
10. Brožek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. pii: S0091-6749(17)30919-3.
11. Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1959-65.24. Denham KJ, Boutsouki P, Clough GF, Church

MK. Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Inflamm Res*. 2003;52:424-7.

12. Boyle J, Ridout F, Meadows R, Johnsen S, Hindmarch I. Suppression of the histamine-induced wheal and flare response by fexofenadine HCl 60 mg twice daily, loratadine 10 mg once daily and placebo in healthy Japanese volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1495-503.

13. Brayfield A. ed. *Martindale The Complete Drug Reference*, 38th ed. London, The Pharmaceutical Press, 2014.

14. *British National Formulary N° 68*. London, BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2014.

15. Carmeliet E. Effects of cetirizine on the delayed K⁺ currents in cardiac cells: comparison with terfenadine. *Br J Pharmacol*. 1998;124: 663-8.

16. Carson S, Lee N, Thakurta S. (Editors) *Drug Class Review: Newer Antihistamines: Final Report Update 2* [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010 May.

17. Church DS, Church MK. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J*. 2011; 4(3 Suppl): S22-7.

18. Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. *Allerg Immunol (Paris)*. 2005;37:25-9.

19. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:958-64.

20. Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy*. 1999;54:358-65.

21. Cohen E. Antihistamines or decongestants for otitis media with effusion-do they work?: ...reducing waste in child health one intervention at a time. *Evid Based Child Health*. 2013; 8(2): 264-5.

22. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho CA. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(2): 195-210.

23. Cuss FM. Beyond the histamine receptor: effect of antihistamines on mast cells. *Clin Exp Allergy*. 1999;3:54-9.
24. Cyr MM, Hayes LM, Crawford L, Baatjes AJ, Keith PK, Denburg JA. The effect of desloratadine on eosinophil/basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;138:209-16.
25. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, Dávila I, Bartra J, Mullol J, Valero A. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17 Suppl 2: 28-40.
26. Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, Pradervand E, Spertini F. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:669-76.
27. Flynn CA, Griffin GH, Schultz JK. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD001727.
28. Gandon JM, Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:51-8.
29. Gillard M, Christophe B, Wels B, Peck M, Massingham R, Chatelain P. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res*. 2003;52:S49-50.
30. Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy*. 1999;54:700-7.
31. Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:190-7.
32. Griffin GH, Flynn C, Bailey RE, Schultz JK. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD003423.

33. 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.
34. Hindmarch I, Shamsi Z, Kimber S. An evaluation of the effects of high-dose fexofenadine on the central nervous system: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:133-9.
35. Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:200-6.
36. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1305-24.
37. Howell G 3rd, West L, Jenkins C, Lineberry B, Yokum D, Rockhold R. In vivo antimuscarinic actions of the third generation antihistaminergic agent, desloratadine. *BMC Pharmacol.* 2005;18:5-13.
38. Izquierdo I, Merlos M, Garcia-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.
39. Kim K, Sussman G, Hebert J, Lumry W, Lutsky B, Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:460-5.
40. Kuna P, Jurkiewicz D, Czarnecka-Operacz MM, Pawliczak R, Woroń J, Moniuszko M, Emeryk A. The role and choice criteria of antihistamines in allergy management - expert opinion. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016; 33(6): 397-410.
41. Lee DK, Gardiner M, Haggart K, Fujihara S, Lipworth BJ. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:650-3.
42. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:489-98.

- 43.** MacGlashan D Jr. Histamine: a mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:S53-9.
- 44.** Marshall GD Jr. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:S303-5. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S147-334.
- 45.** Martinez-Cocera C, De Molina M, Marti-Guadano E, Pola J, Conde J, Borja J, et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15:22-9.
- 46.** Meeves SG, Appajosyula S. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: a unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:S69-77.
- 47.** Meltzer EO, Jalowayski AA, Vogt K, Iezzoni D, Harris AG. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:363-8.
- 48.** Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy.* 2001;56:1077-80.
- 49.** Olasińska-Wisniewska A, Olasiński J, Grajek S. Cardiovascular safety of antihistamines. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31(3): 182-6.
- 50.** Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013; 68(9): 1102-16.
- 51.** Simons FE. H1-Antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:S42-52.
- 52.** Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(6): 1139-1150.e4.
- 53.** Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J.* 2008; 1(9): 145-55.
- 54.** Simons FE. Comparative pharmacology of H1 antihistamines: clinical relevance. *Am J Med.* 2002;113:Suppl 9A:38S-46S.

- 55.** Sur DK, Plesa ML. Treatment of Allergic Rhinitis. *Am Fam Physician*. 2015; 92(11): 985-92.
- 56.** Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:891-9.
- 57.** Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther*. 2017. pii: S0163-7258(17)30107-9.
- 58.** Yanai K, Rogala B, Chugh K, Paraskakis E, Pampura AN, Boev R. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(4): 623-42.