

New antihistamines: a critical view

Novos anti-histamínicos: uma visão crítica

Inês Cristina Camelo-Nunes*

Resumo

Objetivo: Avaliar criticamente os mais novos anti-histamínicos anti-H1 e os diferentes termos utilizados para denominá-los, com base na revisão de evidências sobre o papel dos anti-H1 no tratamento das doenças alérgicas.

Fontes dos dados: Artigos originais, revisões e consensos indexados nos bancos de dados MEDLINE e PUBMED de 1998 a 2006. Palavra chave: anti-histamínicos.

Síntese dos dados: Os anti-histamínicos de segunda geração diferenciam-se dos de primeira geração por sua elevada especificidade e afinidade pelos receptores H1 periféricos e pela menor penetração no sistema nervoso central (SNC), com conseqüente redução dos efeitos sedativos. Embora os anti-histamínicos de segunda geração sejam, geralmente, melhor tolerados do que seus predecessores, alguns efeitos adversos, principalmente cardiotoxicidade, surgiram com alguns deles. Nos últimos 20 anos, novos compostos, com diferentes farmacocinéticas, foram sintetizados. A maioria deles manifesta propriedades antiinflamatórias que independem de sua atividade no receptor H1. Aprimoramentos mais recentes, geralmente na forma de metabólitos ativos, levaram ao uso do termo anti-histamínico de terceira geração. Esse termo surgiu espontaneamente, sem uma descrição clara de seu significado e implicações clínicas, criando grande confusão entre os profissionais da saúde.

Conclusões: Com base nas evidências sobre anti-histamínicos anti-H1, nenhum deles pode ser considerado como "anti-histamínico de terceira geração". Para tanto, seria preciso comprovar que a nova classe de anti-histamínicos possui vantagens clínicas distintas sobre os compostos existentes e preenche pelo menos três pré-requisitos: ausência de cardiotoxicidade, de interações medicamentosas e de efeitos sobre o SNC.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S173-80: Anti-histamínicos, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, rupatadina.

Introdução

Vários mediadores estão envolvidos na fisiopatologia das doenças alérgicas. Apesar disso, a histamina continua sendo o principal deles, e exerce papel fundamental na gênese dessas doenças, particularmente da rinite e da

Abstract

Objective: To perform a critical evaluation of the more recent H1 antihistamines and the various terms used to describe them, based on a review of evidence on their role in the treatment of allergic disorders.

Sources: Original articles, reviews and consensus documents published from 1998 to 2006 and indexed in the MEDLINE and PubMed databases. Keyword: antihistamines.

Summary of the findings: Second-generation antihistamines differ from first-generation ones because of their elevated specificity and affinity for peripheral H1 receptors and because of their lower penetration of the central nervous system (CNS), having fewer sedative effects as a result. Whilst second-generation antihistamines are in general better tolerated than their predecessors, some adverse effects, principally cardiotoxicity, have been observed with some of them. Over the last 20 years, new compounds with different pharmacokinetic properties have been synthesized. The majority of these exhibit anti-inflammatory properties that are independent of their action on the H1 receptor. More recent improvements, generally in the form of active metabolites, led to the use of the term third-generation antihistamines. This term emerged spontaneously, with no clear definition of its meaning or clinical implications, creating great confusion among healthcare professionals.

Conclusions: On the basis of the evidence on H1 antihistamines, none of them deserve the title "third-generation antihistamine." As the Consensus Group on New Generation Antihistamines concluded, to merit this definition, a new class of antihistamines would have to demonstrate distinct clinical advantages over existing compounds and fulfill at least three prerequisites: they should be free from cardiotoxicity, drug interactions and effects on the CNS.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S173-80: Antihistamines, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, rupatadine.

urticária. Produzida e armazenada nos grânulos citoplasmáticos de mastócitos e basófilos, a histamina é liberada em grandes quantidades já durante a fase imediata da reação alérgica¹.

Até o momento foram descritos quatro subtipos de receptores para histamina (H1, H2, H3 e H4). Todos pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G² e diferem quanto a localização, mensageiros secundários e propriedades de ligação com a histamina³. A histamina exerce seus efeitos nas doenças alérgicas interagindo principalmente com os receptores H1 presentes nos diferentes órgãos.

* Doutora, médica e pesquisadora associada, Setor de Alergia e Imunologia Clínica, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

Como citar este artigo: Camelo-Nunes IC. New antihistamines: a critical view. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Suppl):S173-80.

No nariz, a histamina estimula as terminações nervosas sensoriais (prurido e espirros), aumenta a permeabilidade vascular (edema e obstrução) e as secreções glandulares (coriza). 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)^{1,4}.

Cronicamente, a histamina exerce efeitos sobre células inflamatórias e ocasiona ativação celular (mastócitos, basófilos e eosinófilos) e liberação de mediadores pró-inflamatórios (por exemplo, leucotrienos e citocinas); e aumento da expressão de moléculas de classe II do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) e de moléculas de adesão no endotélio vascular^{5,6}.

Anti-histamínicos

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, respectivamente, anti-H1, anti-H2, anti-H3 e anti-H4. Os anti-H1 são os mais utilizados no tratamento das doenças alérgicas.

Mecanismos de ação dos anti-H1: lógica do tratamento

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 toxicidade⁷. No que diz respeito à sua atividade sobre o sistema nervoso central (SNC), são classificados como “clássicos”, ou de primeira geração, e “não clássicos”, ou de segunda geração.

Em geral, os anti-H1 de primeira geração (por exemplo, dexclorfeniramina e hidroxizina) são rapidamente absorvidos e metabolizados, o que exige a sua administração em três a quatro tomadas diárias. Por terem fórmulas estruturais reduzidas e serem altamente lipofílicos, atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), se ligam com facilidade aos receptores H1 cerebrais e geram, assim, o seu principal efeito colateral: a sedação⁵.

Nos últimos 20 anos, foram sintetizados os anti-H1 de segunda geração – compostos com elevada potência, efeito de longa duração e efeitos adversos mínimos. Dificilmente atravessam a BHE e raramente causam sedação⁵. No Brasil, disponíveis para uso oral, existem a cetirizina, ebastina, epinastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, levocetirizina e rupatadina. Por terem alta afinidade pelos receptores H1, têm meia vida prolongada, o que lhes possibilita serem administrados em uma ou duas doses diárias.

Efeitos sobre o receptor H1

Durante anos se acreditou que os anti-H1 atuassem

como antagonistas competitivos da histamina, bloqueando o sítio de ligação da histamina nos receptores. Recentemente, ficou claro que os receptores H1 existem em duas isoformas, uma ativa e outra inativa, que estão em equilíbrio nas superfícies celulares². Constatou-se, ainda, que possuem um sinal de transdução “agonista-independente”, ou seja, que independe da estimulação pela histamina e encontra-se constitucionalmente na posição “on” – ativado. Assim, acredita-se que os anti-H1 inibam essa sinalização constitucional e estabilizem a conformação inativa do receptor, atuando, portanto, como agonistas inversos e não como antagonistas².

Tradicionalmente, 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 receptores H1 localizados nas células endoteliais, musculatura lisa das vias aéreas e terminações nervosas sensoriais. Com isso são capazes de a) diminuir a permeabilidade vascular, a vasodilatação e a secreção glandular, melhorando a coriza nasal, o eritema e edema cutâneo; b) promover broncodilatação; e c) reduzir os espirros e o prurido em mucosa nasal e na pele¹.

Efeitos antialérgicos - antiinflamatórios

A princípio, as análises das potências relativas dos anti-H1 se baseavam na capacidade dos diferentes compostos de “inibir competitivamente” a ligação da histamina ao receptor H1, ou seja, em seu efeito “bloqueador” sobre esse receptor⁸. Apesar disso, já se sabe, há algum tempo, que, além de atuarem sobre os receptores H1, muitos anti-H1, em doses apropriadas, são capazes de inibir não somente a liberação de histamina por mastócitos^{9,10} como também a própria ativação mastocitária¹¹. Alguns deles podem ainda regular a expressão e/ou a liberação de citocinas, quimocinas, moléculas de adesão e mediadores inflamatórios^{5,8}.

Assim, as propriedades antialérgicas dos anti-H1 geralmente dizem respeito à sua capacidade de afetar a atividade de mastócitos e basófilos, inibindo a liberação de mediadores pré-formados, como histamina, triptase, leucotrienos e outros⁸. Vários anti-H1 de segunda geração têm demonstrado propriedades antialérgicas, independentes de sua interação com o receptor H1^{5,8}.

A inflamação alérgica crônica, resultante da reação de fase tardia, apresenta componentes similares a outras formas de inflamação, que incluem quimiotaxia de células inflamatórias seguida de ativação e proliferação, com subsequente produção e liberação de vários mediadores químicos. Dentre 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 afetado⁸.

Vários anti-H1 de segunda geração (particularmente a cetirizina) são capazes de inibir o influxo de eosinófilos ao

local do estímulo alergênico em indivíduos sensibilizados^{5,8}. 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- α , IL-1 β e IL-6) e de citocinas reguladoras do equilíbrio Th1/Th2 (por exemplo, IL-4 e IL-13)^{5,8}.

Assim, já está bem estabelecido que, além de seus efeitos sobre os receptores H1, muitos anti-H1 de segunda geração manifestam, também, propriedades antialérgicas e antiinflamatórias que diferem na dependência da molécula e ensaio utilizados em sua avaliação⁵.

Efeitos clínicos e farmacológicos

A base científica da utilização dos anti-histamínicos com máxima eficácia em todos os tipos de pacientes (jovens, idosos, pacientes com disfunção hepática, renal ou em uso de outras medicações) é documentada em estudos de farmacocinética e farmacodinâmica⁷. A eficácia clínica em humanos depende não somente da potência e especificidade do anti-H1, como também de sua concentração no sítio do receptor¹.

Os anti-H1 de segunda geração têm alta afinidade e seletividade pelo receptor H1. Após administração oral nas doses usuais, atingem rapidamente seu pico de concentração nos tecidos^{1,7}. A ação da maioria deles se inicia 1 a 2 horas após administração, sendo o efeito manifestado por 24 horas, podendo ser empregados uma vez ao dia⁷.

Durante o uso regular, diário, por tempo prolongado, não ocorre redução de atividade. Esses compostos mantêm a capacidade tanto de supressão da pápula e do eritema induzidos pela histamina quanto de controle dos sintomas da rinite alérgica persistente e da urticária crônica, durante semanas e meses¹.

Em pacientes com rinite alérgica (RA), os anti-H1 melhoram o prurido, os espirros e a coriza aquosa. Contudo, não são tão úteis no controle da obstrução nasal. Quando administrados por via oral, exercem seus efeitos não somente sobre os sintomas nasais, mas também sobre os sintomas oculares, freqüentemente associados à RA⁵.

As evidências mostram que o uso contínuo é mais vantajoso e eficaz do que o regime de livre demanda⁵. Em crianças, o tratamento por tempo prolongado pode, ainda, melhorar os sintomas de vias aéreas inferiores¹² e exercer efeito profilático no início da asma em lactentes mono-sensibilizados (a ácaros da poeira ou pólen de gramíneas)¹³.

Uma vez que os anti-H1 são freqüentemente prescritos por tempo prolongado, a possibilidade de que possam interagir com outras drogas deve ser sempre levada em consideração. Todos os anti-H1 de segunda geração, à exceção de cetirizina, levocetirizina e fexofenadina, são metabolizados pela via do citocromo P450. O citocromo P4503A (CYP3A), sabidamente, está envolvido no metabolismo de muitas drogas utilizadas em humanos. Interações

medicamentosas ocasionando inibição ou indução enzimática são comuns após a co-administração de dois ou mais substratos da CYP3A⁵.

Assim, a administração de anti-H1 metabolizados pela via do citocromo P450, em associação com drogas que empregam a mesma via (por exemplo, cetoconazol e eritromicina), aumenta o risco de reações adversas⁵.

Efeitos colaterais dos anti-H1

Sistema nervoso central

Os receptores H1 encontram-se amplamente distribuídos no SNC e, embora seu papel fisiológico nesses locais não esteja totalmente esclarecido, os anti-H1 podem ocasionar vários efeitos no SNC, a saber: a) sedação, variando de sonolência leve a sono profundo; b) depressão, identificada por sintomas do tipo distúrbio de coordenação, tontura, lassidão e falta de concentração; e c) agitação⁵.

A maior ou menor capacidade do composto de atravessar a BHE é um determinante importante da ocorrência de efeitos colaterais no SNC. A passagem pela BHE depende, basicamente, da existência ou não de mecanismo de transporte ativo do anti-H1 e de algumas de suas propriedades farmacológicas, tais como lipofilia e peso molecular. Além disso, existe correlação importante entre a sedação causada pelo anti-H1 e seu grau de afinidade pelos receptores H1 no SNC⁵.

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 freqüência, mesmo em doses terapêuticas. Já os anti-H1 de segunda geração têm maior peso molecular, baixa lipossolubilidade e baixa afinidade pelos receptores H1 cerebrais. Assim, a maioria dos compostos dessa geração, em doses terapêuticas, aparentemente é destituída de efeitos colaterais significativos no SNC^{5,14}.

Cardíacos

Cuidado importante a ser tomado com os anti-H1 diz respeito ao seu potencial para cardiotoxicidade. Os efeitos cardiotoxicos são, aparentemente, dose-dependentes. Esse fato é especialmente importante para drogas metabolizadas pelo citocromo P450, uma vez que a administração concomitante de compostos que competem pela mesma enzima pode reduzir o metabolismo do anti-H1 e aumentar sua concentração plasmática⁵.

Nos últimos 20 anos foram descritos efeitos cardíacos adversos (*torsades de pointes*, arritmias, prolongamento do intervalo QTc) com dois anti-H1 de segunda geração: o astemizol e a terfenadina^{5,15}. Nesses casos, invariavelmente, os compostos estavam sendo administrados em doses além das recomendadas, ou em associação com drogas que utilizam a mesma via de metabolização hepática (cetoconazol, eritromicina). É importante lembrar que esses efeitos não são classe-específicos, tendo se limitado à terfenadina e ao astemizol, que foram retirados do mercado em muitos países⁵, inclusive o Brasil.

A cetirizina¹⁶, a fexofenadina^{17,18} e a levocetirizina^{19,20}, por serem minimamente metabolizadas, são mais seguras.

Outros

A maioria dos anti-H1 de primeira geração, se não todos, apresentam efeitos farmacológicos não relacionados à ligação ao receptor H1. O principal deles é o efeito anticolinérgico, por sua capacidade de ligar-se a receptores muscarínicos, ocasionando boca seca, taquicardia e retenção urinária⁵. Esses efeitos não têm sido descritos com os anti-H1 de segunda geração⁵.

Os anti-histamínicos mais recentes

Desloratadina

A desloratadina (DL) é um metabólito ativo da loratadina que tem alta afinidade de ligação pelo receptor H1. Apesar disso, também interage com os cinco subtipos de receptores muscarínicos, o que sugere que possua menor seletividade pelo receptor H1 quando comparada a outros anti-H1 da mesma geração²¹.

Após administração oral, a DL é absorvida rapidamente e sofre metabolização de primeira passagem no fígado pela via do citocromo P450. Embora esse fato implique num potencial de interação com drogas que são metabolizadas pela mesma via (por exemplo, eritromicina e cetoconazol), não existem evidências diretas de que isso ocorra^{22,23}. Por suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, seu efeito se mantém por tempo prolongado, o que permite que seja utilizada uma vez ao dia.

Estudos sobre a atividade da DL na pele demonstram possuir potente efeito supressor sobre a pápula e o eritema induzido por histamina^{24,25}. Em pacientes com RA submetidos à provocação nasal, a DL promoveu melhora significativa do fluxo nasal e do escore de sintomas quando comparada ao placebo²⁶⁻²⁸.

Efeitos antialérgicos e antiinflamatórios têm sido descritos *in vitro*²⁹ e *in vivo*³⁰. Estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, em adultos e crianças maiores de 12 anos, indicam que a DL (5 mg/dia) é eficaz no tratamento da RA sazonal^{26,31} e perene³² e da RA intermitente³³, melhorando todos os sintomas nasais, inclusive a obstrução^{31,32}, os sintomas não nasais associados³² e a qualidade de vida³¹. Em estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, realizados em adultos com urticária crônica idiopática, a DL (5 mg/dia) foi capaz de melhorar de forma significativa tanto os sintomas quanto a qualidade de vida dos pacientes^{34,35}.

A DL mostrou-se eficaz e segura para o tratamento de RA e urticária crônica idiopática em crianças de 2 a 5 anos e de 6 a 11 anos nas doses de 1,25 mg e 2,5 mg³⁶. Trata-se de um composto bem tolerado, com mínima incidência de efeitos adversos, comparáveis ao placebo^{31-33,36}.

A DL não induz alterações clinicamente relevantes no intervalo QTc^{34,36}, mesmo em indivíduos que utilizam drogas que usam a mesma via de metabolização hepática^{22,23}. Apesar de seu potencial de interação com receptores muscarínicos, efeitos anticolinérgicos importantes não

têm sido relatados³⁷. Comparada ao placebo, a DL não produziu sedação significativa, nem qualquer efeito adverso marcante sobre as funções cognitivas e psicomotoras em voluntários sadios³⁸ e pacientes com RA sazonal³⁹.

Fexofenadina

A fexofenadina (FEX), o metabólito farmacologicamente ativo da terfenadina, apresenta alta afinidade e seletividade pelos receptores H1 periféricos. Não atravessa a BHE, é minimamente metabolizada e suas propriedades farmacocinéticas permitem que seja utilizada em dose única diária^{5,40,41}.

Em modelos que avaliaram sua atividade na pele, a FEX revelou potente efeito supressor sobre a pápula e o eritema induzido por histamina^{9,10,42}. Em pacientes com RA persistente, submetidos à provocação nasal, promoveu melhora do fluxo nasal e do escore de sintomas²⁸.

Efeitos antialérgicos e antiinflamatórios foram descritos *in vitro*⁴³. Estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, indicam que, em adultos, a FEX, nas doses 120 a 180 mg/dia, é eficaz no tratamento da RA sazonal e perene, melhorando todos os sintomas nasais, inclusive a obstrução^{44,45} e os sintomas oculares associados⁴⁴. Já em crianças de 6 a 11 anos, a mesma eficácia foi demonstrada com emprego de FEX 60 mg/dia na RA sazonal e perene^{46,47}. Comparada ao placebo, a FEX (120 ou 180 mg/dia) melhorou de forma significativa a qualidade de vida e reduziu o prejuízo ao desempenho no trabalho e nas atividades diárias, freqüentemente associado aos sintomas da RA⁴⁸.

Estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, demonstraram que a FEX 120-180 mg/dia é capaz de melhorar de forma significativa os sintomas^{49,50} e a qualidade de vida de pacientes com urticária crônica idiopática⁴⁹. As evidências indicam que a FEX é segura e bem tolerada^{44-47,50}, mesmo em doses até 11 vezes maiores do que as terapêuticas⁴⁰. É destituída de efeitos anticolinérgicos clinicamente significativos⁵¹.

Nenhum anti-H1 foi mais estudado quanto ao potencial de efeitos cardiotoxícos do que a FEX. Sua segurança cardiovascular vem sendo demonstrada de forma convincente, em várias dosagens, administradas em diferentes intervalos, isoladamente ou em associação com outras drogas com potencial cardiotoxíco^{17,18}.

Com relação à sua atuação sobre o SNC, quando comparada ao placebo não produziu qualquer efeito adverso significativo sobre as funções cognitivas e psicomotoras em voluntários sadios^{14,52}. De maneira semelhante, a freqüência de sedação com FEX foi semelhante à observada com placebo⁴¹.

Levocetirizina

A levocetirizina (LEV) é o R-enantiômero ativo da cetirizina. Tem alta seletividade e afinidade pelo receptor H1 – cerca de 2 vezes maior do que a afinidade da cetirizina. É rápida e extensamente absorvida, e minimamente metabolizada. Suas propriedades farmacocinéticas garantem efei-

to prolongado, podendo ser administrada uma vez ao dia^{19,20}.

A LEV tem potente efeito supressor sobre a pápula e o eritema induzidos pela histamina^{10,24,25}. De maneira semelhante, em estudos de provocação nasal em pacientes com RA, quando comparada ao placebo, foi capaz de melhorar o fluxo nasal e o escore se sintomas nasais²⁶⁻²⁸.

Efeitos antialérgicos e antiinflamatórios têm sido descritos *in vitro* e *in vivo*^{26,53}.

Resultados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, indicam que a LEV (5 mg/dia) é eficaz no tratamento da RA sazonal e da RA persistente em adultos e crianças de 6 a 12 anos, melhorando todos os sintomas nasais, inclusive a obstrução^{26,54-56}. Uma meta-análise demonstrou que a LEV exibe efeito consistente sobre a obstrução nasal já nas primeiras horas após sua administração, mantendo-se por 6 semanas⁵⁷. A LEV mostrou-se também eficaz em adultos no tratamento da urticária crônica idiopática^{58,59} e na prevenção de sintomas imediatos e tardios decorrentes da picada de insetos, particularmente nos pacientes com reações mais intensas⁶⁰.

A LEV não interage de forma significativa com qualquer dos subtipos de receptores muscarínicos e, portanto, não manifesta efeitos anticolinérgicos marcantes. Trata-se de composto seguro e bem tolerado, com mínima incidência de efeitos adversos, comparáveis ao placebo^{55,56,58} e a outros tratamentos ativos⁶¹.

Comparada com placebo, a LEV não ocasionou sedação nem qualquer efeito deletério na cognição e psicomotricidade, em voluntários sadios⁶². Em pacientes com RA persistente e urticária crônica idiopática, a LEV melhorou de forma significativa a qualidade de vida^{58,63} e reduziu o custo do tratamento prolongado⁶³.

Rupatadina

A rupatadina (RUP) é um anti-H1 capaz de interagir tanto com receptores H1 quanto com receptores para o fator ativador de plaquetas (PAF), exercendo portanto atividade anti-H1 e anti-PAF. Apresenta início rápido de ação e longa duração de efeito, podendo ser administrada uma vez ao dia⁶⁴.

Um estudo utilizando um modelo cutâneo demonstrou que a RUP tem potente atividade anti-H1 periférica, inibindo a pápula e o eritema induzido pela histamina, de forma dose-dependente⁶⁵. Efeitos antialérgicos e antiinflamatórios têm sido descritos *in vitro*⁶⁶.

Estudos randomizados controlados indicam que a RUP (10 mg/dia) é eficaz no tratamento da RA a partir dos 12 anos de idade, melhorando o escore de sintomas nasais (incluindo a obstrução) e não nasais^{67,68}. Trata-se de um composto seguro e bem tolerado, com mínima incidência de efeitos adversos, comparáveis ao placebo⁶⁸ e a outros tratamentos ativos⁶⁷.

Na dose recomendada (10 mg/dia), quando comparada ao placebo, não produziu qualquer efeito adverso significativo sobre as funções cognitivas e psicomotoras em voluntários sadios⁶⁵. De maneira semelhante, a frequência de

sedação com RUP foi semelhante à observada com placebo⁶⁸. Finalmente, não foram descritos aumentos clinicamente significativos no intervalo QTc, mesmo entre idosos e pacientes que faziam uso de eritromicina e cetoconazol⁶⁴.

Vale ressaltar que, embora eventos clinicamente significativos não tenham sido relatados quando a RUP foi empregada em associação com drogas que utilizam a via do citocromo P450 (eritromicina e cetoconazol), deve-se evitar esse tipo de associação, uma vez que a RUP sofre metabolização hepática⁶⁴.

Anti-histamínicos de terceira geração

Os anti-H1 são bastante eficazes no controle de várias doenças alérgicas, em especial a rinite e a urticária. Efeitos adversos associados ao uso de anti-H1 de primeira geração estimularam a busca por compostos que fossem mais eficazes e melhor tolerados – surgindo os anti-H1 de segunda geração.

Apesar de manifestarem melhor índice terapêutico, outras reações adversas passaram a ser relatadas com alguns dos anti-H1 de segunda geração, notadamente a cardiotoxicidade (terfenadina e astemizol). Refinamentos posteriores levaram à síntese de outros compostos, muitos deles na forma de metabólitos ativos. Com isso, começou a figurar na literatura o termo “terceira geração” para designar alguns anti-H1 - fato que ficou evidente nesta revisão.

Aparentemente, esse termo - “terceira geração” - surgiu de forma espontânea, sem uma clara definição ou descrição de seu significado, o que, indubitavelmente, gerou muita confusão, tanto entre generalistas quanto entre especialistas. Frente a esse fato, cientistas e clínicos não envolvidos com a indústria farmacêutica se reuniram e formaram um grupo que analisou vários pontos críticos, resultando em recomendações sobre os critérios mínimos que devem ser atendidos antes que os anti-H1 possam ser re-classificados e que se possa falar numa “nova classe ou geração de anti-H1”⁶. A seguir se encontram resumidas algumas das principais recomendações resultantes desse grupo.

Propriedades antiinflamatórias

Até o presente momento, não foi possível estabelecer se de fato existe, e qual seria, a importância clínica real das propriedades antialérgicas/antiinflamatórias descritas em vários modelos experimentais. Tais propriedades devem ser demonstradas *in vivo*, em humanos, em doses terapêuticas e sob condições de exposição natural aos alérgenos.

Um anti-H1 efetivamente com propriedades antialérgicas/antiinflamatórias precisa manifestar, em humanos, eficácia superior a de outra terapêutica com as mesmas propriedades (por exemplo, corticosteróides). Uma vez que a maior expressão da inflamação alérgica crônica é a obstrução nasal, as propriedades antiinflamatórias precisam afetá-la de forma quantificável. Isso deve ser evidenciado, particularmente, na RA persistente, na qual a obstrução predomina sobre os demais sintomas induzidos pela histamina.

Potência, eficácia e efetividade

O índice terapêutico de um anti-H1, definido pela relação risco-benefício, é mais importante do que sua potência (determinada em estudos pré-clínicos) ou eficácia (determinada em estudos clínicos). Nesse sentido, os anti-H1 de segunda geração têm um índice terapêutico mais favorável do que os de primeira geração. Contudo, nenhum deles justifica a designação de anti-H1 de terceira geração. Provavelmente, um "verdadeiro anti-H1 de terceira geração" irá diferir de forma radical dos compostos existentes.

Ausência de cardiotoxicidade

Efeitos cardíacos adversos, com risco de vida (prolongamento QT e *torsades 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 classe.

Várias propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas podem precipitar um episódio de arritmia. Assim, médicos que utilizam anti-H1 devem ter ciência dessas propriedades, para evitar a exposição dos pacientes a efeitos potencialmente perigosos.

A ausência de efeitos cardiotoxícos, uma característica já presente em alguns dos anti-H1 de segunda geração, deve ser mantida no desenvolvimento de novos compostos. Estudos pré-clínicos e clínicos sobre o potencial para esses efeitos precisam ser realizados antes que novas moléculas entrem no mercado.

Interação medicamentosa

A possibilidade de interação medicamentosa deve ser sempre lembrada, principalmente porque os anti-H1 são comumente empregados por tempo prolongado. Nesse sentido, um anti-H1, para ser considerado de terceira geração, não deve: a) afetar a função de qualquer das enzimas da via do citocromo P 450; b) deslocar medicações ligadas a proteínas plasmáticas; e c) afetar os mecanismos de transporte ativo que são extremamente importantes na absorção e excreção de drogas.

Ausência de efeitos sobre o SNC

Três fatores estabelecem os critérios na determinação das propriedades não-sedativas de um anti-H1: a) incidência subjetiva de sonolência; b) o efeito objetivo sobre as funções cognitivas e psicomotoras; e c) a quantificação da ocupação do receptor H1 mediante tomografia positrônica. Embora os dois últimos sejam particularmente importantes, todos os fatores devem ser atendidos num nível mínimo aceitável antes que qualquer novo anti-H1 possa ser classificado como droga não sedativa.

Considerações finais

Embora os anti-H1 sejam úteis no tratamento das doenças alérgicas, diferenças relacionadas, provavelmente, às propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas, antialérgicas e antiinflamatórias fazem com que os diversos compostos existentes não sejam igualmente eficazes no controle dos sintomas da pele, do nariz e dos pulmões. Além disso, nem todos os pacientes respondem da mesma forma a todos os anti-H1, e aqueles que não se beneficiam de um composto poderão responder satisfatoriamente a outro.

As atividades antialérgicas e antiinflamatórias, juntamente com a melhora no perfil de segurança, tornaram os anti-histamínicos de segunda geração elementos importantes para a regulação contínua, de longo prazo, das reações alérgicas tanto de fase imediata quanto de fase tardia. Contudo, seria prematuro re-classificar os anti-H1 com base nas evidências disponíveis, uma vez as diversas facetas desses medicamentos não foram completamente investigadas, e sua contribuição relativa para a eficácia global do tratamento das doenças alérgicas permanece desconhecida.

Os anti-histamínicos atuam ligando-se aos receptores para histamina do tipo H1. Avanços recentes, após a clonagem do gene para codificação do receptor H1, aprimoraram o conhecimento sobre as interações do ligante com o receptor em nível molecular. Há evidências de que os anti-H1 podem se ligar ao receptor de forma distinta no terceiro e quinto domínios trans-membrana, dependendo dos resíduos de aminoácidos específicos. Além disso, diferenças na expressão do receptor ou no micro ambiente ao seu redor podem determinar diferentes vias de sinalização a serem ativadas após exposição à histamina. Têm surgido evidências de que todos os anti-H1 disponíveis atuam como agonistas inversos, mais do que como antagonistas⁶.

Assim, com a clonagem dos genes que codificam o receptor H1 da histamina, uma nova área na pesquisa da histamina tornou-se realidade, aumentando as possibilidades do desenvolvimento de novos anti-H1 com maior potência, segurança e seletividade.

Referências

1. Simons FE. H1-Antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:S42-52.
2. Leurs R, Church MK, Tagliabue M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:489-98.
3. MacGlashan D Jr. Histamine: a mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:S53-9.
4. Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1342-8. Review.
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.
6. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Tagliabue 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.
7. Simons FE. Comparative pharmacology of H1 antihistamines: clinical relevance. *Am J Med.* 2002;113:Suppl 9A:38S-46S.

8. Marshall GD Jr. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:S303-9.
9. 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.
10. 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.
11. Cuss FM. Beyond the histamine receptor: effect of antihistamines on mast cells. *Clin Exp Allergy.* 1999;3:54-9.
12. 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.
13. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC (Early Treatment of the Atopic Child). *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9:116-24.
14. 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.
15. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, Frew AJ, Morad M, Prieri SG, et al. Cardiovascular safety of second-generation antihistamines. *Am J Rhinol.* 1999;13:235-43.
16. Carmeliet E. Effects of cetirizine on the delayed K⁺ currents in cardiac cells: comparison with terfenadine. *Br J Pharmacol.* 1998;124:663-8.
17. Pratt CM, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Am J Cardiol.* 1999;83:1451-4.
18. Pratt C, Brown AM, Rampe D, Mason J, Russell T, Reynolds, et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy.* 1999;3:212-6.
19. Benedetti MS, Plisnier M, Kaise J, Maier L, Baltes 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.
20. Tilement JP, Testa B, Bree F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H₁ receptor antagonists. *Biochem Pharmacol.* 2003;66:1123-6.
21. Gillard M, Christophe B, Wels B, Peck M, Massingham R, Chatelain P. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52:S49-50.
22. 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.
23. 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.
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.
25. Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Massacane P, Rogkakou A, Zanella C, et al. Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;135:143-7.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, Pujols L, Valero A, Xaubet A, et al. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:52-8.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy.* 2001;56:1077-80.
34. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D; Desloratadine Urticaria Study Group. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:535-41.
35. Lachapelle JM, Decroix J, Henrijean A, Roquet-Gravy PP, De Swertt A, Boonen H, et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:288-92.
36. Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1959-65.
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. Nicholson AN, Handford AD, Turner C, Stone BM. Studies on performance and sleepiness with the H1-antihistamine, desloratadine. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74:809-15.
39. Wilken JA, Kane RL, Ellis AK, Rafeiro E, Briscoe MP, Sullivan CL, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:375-85.
40. Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:612-21.
41. 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.
42. 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.
43. Asano K, Kanai KI, Suzaki H. Suppressive activity of fexofenadine hydrochloride on metalloproteinase production from nasal fibroblasts in vitro. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1890-8.
44. 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.
45. 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.
46. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis—a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:253-60.
47. Ngamphaiboon J, Direkwattanachai C, Visitsunthorn N, Vangveeravong M, Tiensuwan M. The efficacy and safety of 30 mg fexofenadine HCl bid in pediatric patients with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2005;23:169-74.
48. Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu M, Okuda M, Crawford B. Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136:148-54.

49. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:517-22.
50. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:662-9.
51. Liu H, Zheng Q, Farley JM. Antimuscarinic actions of antihistamines on the heart. *Biomed Sci.* 2006;13:395-401.
52. 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.
53. Wu P, Mitchell S, Walsh GM. A new antihistamine levocetirizine inhibits eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 under flow conditions. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1073-9.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Patou J, De Smedt H, van Cauwenberge P, Bachert C. Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:972-81.
58. Kapp A, Pichler WJ. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol.* 2006;45:469-74.
59. Nettis E, Colanardi MC, Barra L, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;154:533-8.
60. Karppinen A, Brummer-Korvenkontio H, Petman L, Kautiainen H, Herve JP, Reunala T. Levocetirizine for treatment of immediate and delayed mosquito bite reactions. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:329-31.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Barbanj MJ, Garcia-Gea C, Morte A, Izquierdo I, Perez I, Jane F. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology.* 2004;50:311-21.
66. Queralt M, Brazis P, Merlos M, de Mora F, Puigdemont A. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1. *Inflamm Res.* 2000;49:355-60.
67. 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.
68. Stuebner P, Horak F, Ziegelmayer R, Arnaiz E, Leuratti C, Perez I, et al. Effects of rupatadine vs. placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:37-44.

Correspondência:
Inês C. Camelo-Nunes
Av. Paes de Barros, 844/61
CEP 03114-000 – São Paulo, SP
E-mail: iccamelo@uol.com.br