

# **I Jornada Norte Catarinense de Alergia e Imunologia Dermatologia e Pneumologia Pediátrica**

**Joinville, 12 e 13/09/2008**

## **Uso de Anti-Histamínicos em Alergia**

**Dra. Adriana Vidal Schmidt**

Vice – Presidente Depto. Científico de Alergia e Imunologia  
da SPP

Médica do Serviço de Alergia e Imunologia  
Hospital Universitário Cajuru – PUC-Pr

# DOENÇAS ALÉRGICAS

**EPIDEMIA DO SÉCULO XXI**

**AFETAM > 35% DA POPULAÇÃO  
dos países ocidentais**

**INCIDÊNCIA TEM AUMENTADO**

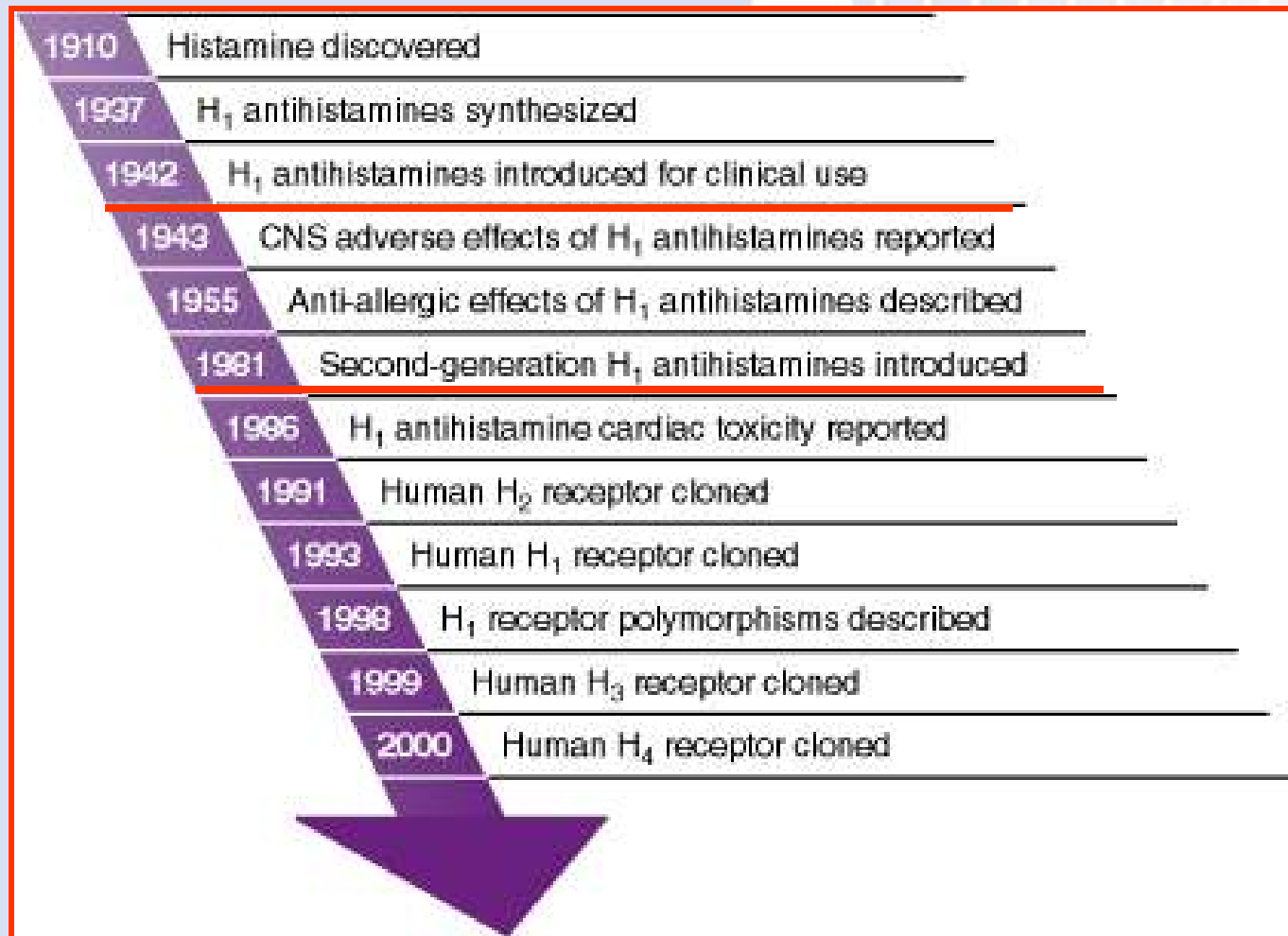
*(ARIA) - Allergy 63:660-669; 2008*

# ANTI-HISTAMÍNICOS

**A MAIOR CLASSE DE MEDICAMENTOS  
USADOS PARA TRATAMENTO DAS  
DOENÇAS ALÉRGICAS**

*Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6 th Ed, 2003*

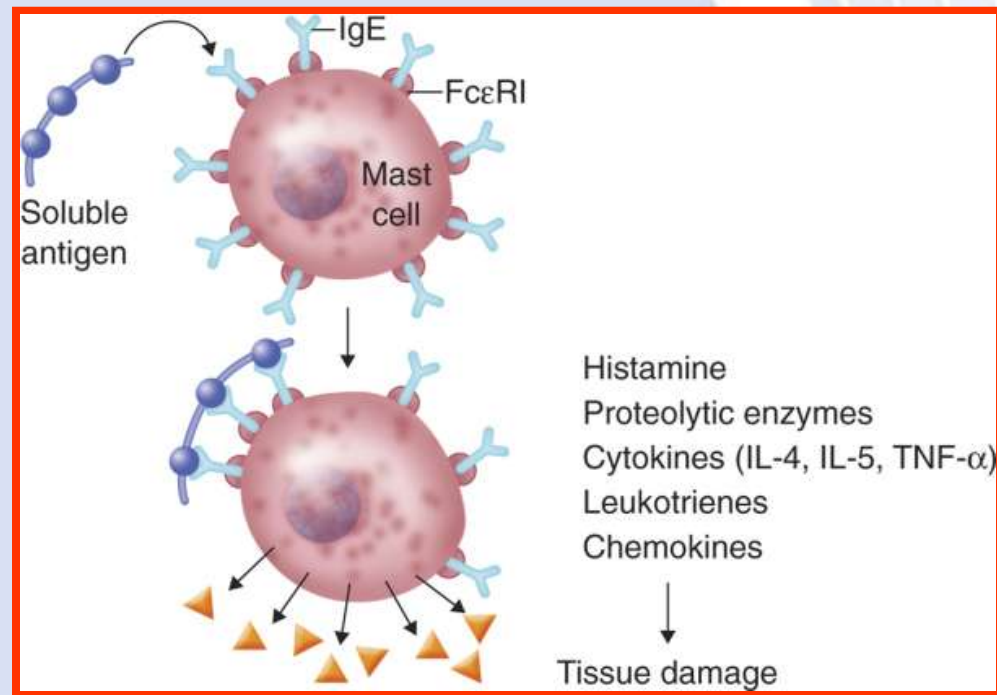
# HISTAMINA - histórico



*Middleton 's Allergy: Principles and Practice, 6 th Ed, 2003*

# HISTAMINA

**Produzida e estocada:** mastócitos e basófilos  
**Liberada:** interação IgE + alérgeno específica  
(receptores alta afinidade na sup. mastócitos /basófilos)



## A liberação de histamina causa:

- Aderência da histamina a seus receptores H1= efeitos desencadeados mais relevantes para a inflamação alérgica
- Os anti- H1 impedem o efeito do receptor H1 através da **inibição reversível e competitiva da histamina**, prevenindo as ações da histamina

## A Ativação do Receptor H1 causa:

- estímulos nervosos e sensoriais (**prurido, espirros**)
- dilatação de vênulas pós-capilares e aumento da permeabilidade vascular (**edema**)
- contratura da musculatura lisa no aparelho respiratório e do trato gastrointestinal (**broncoespasmo**)

## Medicamentos com ação anti-histamínica:

- estão entre as medicações mais comumente utilizadas no mundo
- maior classe de medicamentos usados no tratamento de patologias alérgicas
- as doenças alérgicas que podem requerer anti-histamínicos produzem morbidade substancial.

## Medicamentos com ação anti-histamínica:

■ **Agonistas inversos:** combinam-se com e estabilizam a forma do receptor H1, desviando o equilíbrio para o estado e inatividade

■ **Classificação tradicional:**

**Alquilaminas** (bromofeniramina e clorfeniramina)

**Piperazinas** (hidroxizina, cetirizina)

**Piperidinas** (cetotifeno, ciproheptadina, loratadina e desl., fexofenadina, ebastina, olopatadina )

**Etalonaminas** (clemastina, difenidramina)

**Etilenodiaminas**(antazolina)

**Fenotiazinas** (prometazina)

Outros ( doxepina, açelastina, epinastina)

**Classificação atual:** Primeira/ Segunda geração

## Medicamentos com ação anti-histamínica:

- **PRIMEIRA GERAÇÃO:** Lipofílicos, baixo PM e ultrapassam a barreira hemato-encefálica – efeito SNC – respostas dopaminérgicas, serotoninérgicas e colinérgicas.
- **SEGUNDA GERAÇÃO:** lipofóbicos, afinidade pela glicoproteína P – não ultrapassam a barreira hemato-encefálica (fexofenadina) ou ultrapassam menos (30% Cetirizina) Índice risco/benefício mais favorável
- Sem efeitos cardíacos (retirados do mercado – Terfenadina e Astemizol)

*Clin Immunol 98:S 307-18 ,1996*

*N Engl J Med 351; 21, 2004*

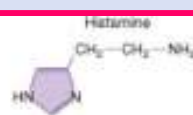
## Medicamentos anti-histamínicos mais utilizados no Brasil para tratamento de Alergias:

- **PIMEIRA GERAÇÃO:** Dexclorfeniramina (Polaramine<sup>®</sup>), Hidroxizina (Hidroxizine<sup>®</sup>), Cetotifeno (Zaditen<sup>®</sup>)
- **SEGUNDA GERAÇÃO:** Loratadina (Claritin<sup>®</sup>), Desloratadina (Desalex<sup>®</sup>), Cetirizina (Zyrtec<sup>®</sup>), Levocetirizina (Zyxen<sup>®</sup>), Ebastina (Ebastel<sup>®</sup>), Fexofenadina (Allegra<sup>®</sup>), Epinastina (Taler<sup>®</sup>), Rupatadina (Rupafin<sup>®</sup>)

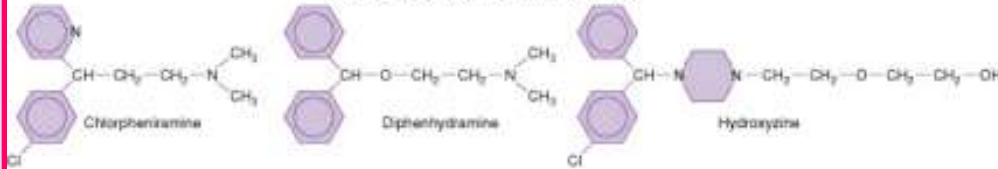
## Estrutura química dos anti-histamínicos:

- Muitos são estruturalmente similares  
Cetirizina é um metabólito da Hidroxizina  
Levocetirizina – enantiomero da cetirizina  
Desloratadina – metabólito da loratadina  
Fexofenadina – metabólito da terfenadina
- Primeira geração: 2 anéis aromáticos conectados por Nitrogênio, Carbono ou Oxigênio

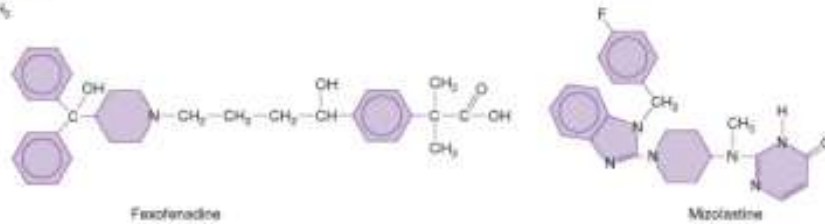
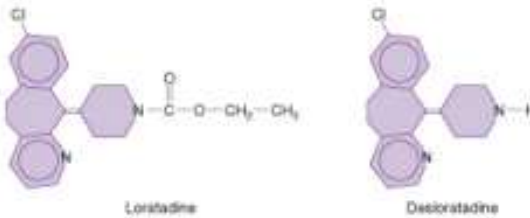
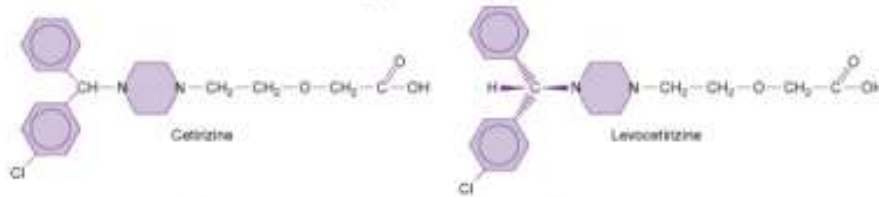
**mais de 40 anti-histamínicos existentes**



**First-generation H<sub>1</sub> antihistamines**



**Second-generation H<sub>1</sub> antihistamines**



**Topical H<sub>1</sub> antihistamines (nose, eye)**



**Estructura química  
anti-histamínicos**

## Anti-histamínicos em Alergia – Quando usar:

- Urticária
- Rinoconjuntivite alérgica
- Asma
- Dermatite atópica
- Anafilaxia
- Prurido
- Prurigo, alergia a picada de insetos
- IVAS (1a geração – efeito anticolinérgico ou associado com descongestionantes)
- Mastocitose

# URTICÁRIA:

**A HISTAMINA  
É O PRINCIPAL MEDIADOR QUÍMICO  
DA URTICÁRIA**

- Efetividade 2a geração = 1a geração
- 2a geração = downregulação menor do extravasamento vascular e edema

# Anti-H1 na URTICÁRIA e ANGIOEDEMA



- Reduzem número, tamanho e duração da pápula e edema, reduzem o prurido
- Eficazes no alívio e na prevenção da urticária aguda
- 1ª e 2ª geração: eficácia semelhante
- Urticária crônica – longos períodos de tratamento

## Anti-histamínicos na RINITE



- Reduzem prurido, espirros e rinorréia
- menos eficazes na obstrução
- tratamento da crise aguda ou associados aos corticóides tópicos nasais no tratamento de manutenção
- preferência H1 de segunda geração – não sedantes

## Anti-histamínicos na RINITE – VIA ORAL

Entre os Anti-histamínicos mais modernos, não sedantes, nenhum agente foi considerado efetivamente superior por ter alcançado melhores índices de resposta clínica.

*The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter.  
J Allergy Clin Immunol 122:S1-84, 2008..*

## Anti-histamínicos na RINITE associação com vasoconstritores:

- Pseudoefedrina e fenilefrina – agentes alfa-agonistas podem reduzir a congestão nasal, mas podem causar insônia, irritabilidade e palpitações
- Usar com cautela em idosos e crianças pequenas (cautela < 6 anos, não usar em < 2 anos), ou hx de arritmia cardíaca, angina, doença cerebrovascular, hipertensão, glaucoma ou hipertireoidismo
- Descongestionantes tópicos – curto prazo, risco de rinite medicamentosa

*Johns Hopkins: The Harriet Lane Handbook: a manual for Pediatric House Officers, 17 th Ed, 2005.*

*The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 122:S1-84, 2008.*

## Anti-histamínicos na RINITE – USO NASAL

- Podem ser considerados como primeira opção para rinite alérgica ou não alérgica
- Tem eficácia igual ou superior aos anti-H1 de 2ª geração
- Ocorre absorção sistêmica – podem causar sedação ou inibir testes alérgicos
- Também efeito na congestão nasal
- São menos eficientes que os corticóides tópicos nasais

*The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter.  
J Allergy Clin Immunol 122:S1-84, 2008.*

## Anti-histamínicos na ASMA



- Efeito direto ou indireto, pela melhora da rinite – cetirizina, cetotifeno e loratadina
- 50 % das cças asmáticas tem RCA (fator de risco), correlação histológica (epitélio respiratório), fisiológica (reflexo nasobrônquico) e patológica (reação imediata e tardia)
- Cetirizina – pode prevenir ou postergar a asma em cças com DA sensibilizadas a aeroalérgenos

## Anti-histamínicos na ASMA

- Tratamento contínuo com Cetirizina por 18 meses retardou o início da asma em lactentes com Dermatite Atópica que apresentavam risco elevado para a doença
- 18 meses de tratamento + 18 meses de acompanhamento pós tratamento .
- Requer confirmação em estudos futuros

*J Allergy Clin Immunol 108: 929-37, 2001*

## Anti-histamínicos na ASMA e RINITE

- Menos eficientes que os corticosteróides tópicos, uso oftálmico (RCA) acima de 3a e nasal acima dos 5 anos
- Alívio dos sintomas pode ser incompletos (leucotrienos e outros mediadores : papel na inflamação alérgica)

## Anti-histamínicos na DERMATITE ATÓPICA

- Anti-H1 1ª geração (sedante) pode ser benéfico no tratamento das comorbidades: rinite, dermatografismo, urticária
- A fisiopatologia da DA é complexa e envolve múltiplos mediadores químicos
- O uso de anti-histamínicos ainda é **controverso**



## 1ª geração: Dexclorfeniramina (Polaramine<sup>®</sup>)

- cp 2mg , xpe 5ml = 2mg, cp lib. lenta 6mg  
0,35 mg/Kg/dia divididos em 3-4 doses
- 2 a 6 a.: 1 mg/dose 6/6h, max. 6 mg/24h,
- 6-11 a. : 2 mg/dose 6/6h, dose máxima
- 12mg/24h, só >2a, evitar lib lenta em < 6a
- ingerir com alimentos

risco de TAQUIFILAXIA: usar por curtos períodos

## 1ª geração: Hidroxizina (Hixizine R)

- cp 25 mg, xpe 5 ml = 10 mg
- 2 mg/ Kg/dia em doses fracionadas 2-3x/dia ou ao deitar
- adultos 25 mg/dose 2- 3 vezes ao dia,
- metabolização hepática

## Primeira geração: Hidroxizina (Hixizine R)

- início do efeito: 15 minutos, duração do efeito: 4 a 6 horas
- administrar com alimentos para reduzir sintomas GI
- uso concomitante com analgésicos pode aumentar os efeitos depressores do SNC.

## Primeira geração: Doxepina

- antidepressivo tricíclico com potente ação anti H1 e 2 – efeito sedativo
- manipulado, dose: 10 –20mg 3x/dia ou ao deitar (adultos) , 0,5-1 mg/Kg cças (?)
- metabolização renal
- ingerir com alimentos, evitar ingestão concomitante de refrigerantes ou suco de grapefruit, aumentar ingesta hídrica
- em creme tópico a 5% para reduzir o prurido.

## Segunda geração: Loratadina (Claritin<sup>®</sup>)

- cp 10 mg (cx com 12 comp) e xpe 5ml =5 mg ou manipulado, Claritin D (cx 12 drágeas) e xpe, Claritin D24h (6 cp)
- 2 a 5 anos: 5 mg, acima de 6 anos e adultos: 10 mg
- associado à pseudoefedrina em crianças acima de 12 anos, de 12/ 12h (5mg loratadina + 120 mg pseudoefedrina) ou dose única diária (24h loratadina 10 mg + pseudoefedrina 240 mg)

## Segunda geração: Loratadina (Claritin<sup>®</sup>)

- melhor absorção se ingerido em jejum
- meia-vida 7-11h, bloqueio da resposta por 24h
- na insuficiência renal ou hepática, administrar em dias alternados (metabolizada no fígado para metabólitos ativos que serão eliminados pelos rins)
- meia-vida prolongada em idosos, e nível sérico > qdo administrado com macrolídeos ou imidazólicos

## Segunda geração: Cetirizina Dicloridrato de Cetirizina (Zyrtec<sup>®</sup>)

- cp 10 mg caixa com 12 cp, xpe 5ml = 5 mg frasco 120 ml , ou manipulado
- 1mg/Kg/ dia dose única ou 2x/ dia (pré-esc.)
- 6 meses, 2 a 5 anos = 2,5mg/dose 1- 2x, 6 a 12 anos = 5mg 2x/dia, acima de 12 anos = 10 mg dose única
- evitar em pac. com Insuficiência renal
- uso pareceu ser seguro em lactentes (18m de uso)

## Segunda geração: Cetirizina Dicloridrato de Cetirizina (Zyrtec<sup>®</sup>)

- Zyrtec D = 5 mg cetirizina + 120 mg pseudoefedrina 1 cp de 12/12h, acima dos 12 anos
- absorvida igualmente em jejum ou pós prandial.
- meia-vida diminuída em crianças e aumentada nas insuficiências hepáticas ou renais. Única dos de 2a ger. eliminada 70% na urina sem metabolização

## Segunda geração: Cetirizina Dicloridrato de Cetirizina (Zyrtec<sup>®</sup>)

- efeitos antialérgicos em doses clinicamente relevantes, induziu BD em até 120 da adm. oral
- inibiu em estudos o recrutamento de eosinófilos, neutrófilos e basófilos
- sugere-se que além de suas propriedades anti-histamínicas possa suprimir a fase tardia da reação alérgica e bloquear a resposta na pele ao PAF. Loratadina e Dexclorfeniramina não tiveram efeitos semelhantes

## Segunda geração: Levocetirizina (Zyxen<sup>®</sup>)

- cp 5 mg caixa com 10 comp.
- 0.8 – 1,5 mg/Kg dose única diária
- maiores de 12 anos
- metabolização hepática e renal

## Segunda geração: Fexofenadina (Allegra<sup>®</sup>)

- análogo da terfenadina, cp 30, 120 e 180mg
- 6 a 11 anos: 30mg 2 vezes ao dia, acima de 12 a e adultos: 120 ou 180mg DU, D = 60 mg Fexofenadina + 120 mg P.e.
- ingerir com alimentos, pode causar epigastralgia, mas não deve ser usado com antiácidos, lib lenta: ingerir em jejum
- Pode ser ingerido com Cetoconazol ou eritromicina, metabolização renal

## Segunda geração: Fexofenadina (Allegra<sup>®</sup>)

- não causa alt cognitiva e motora em crianças
- estudo com PET- scan cerebral: 20% dos receptores cerebrais foram ocupados pelos anti-H1 de 2ª geração, cetotifeno (1ª) 50%, fexofenadina 0%
- ocupação de receptores cerebrais: memória, atenção, tempo de decisão, e disfunção cognitiva, dose dependentes.

## Segunda geração: Desloratadina (Desalex<sup>®</sup>)

- cp 5 mg,- cx com 10 comp., xpe 5 ml = 2,5 mg, 60 ou 100 ml
- a partir dos 6 meses, 2 a 5 anos = 2,5ml ou 1,25 mg / 6 a 12 a 5 ml ou 2,5 mg
- dose única, independente de alimentação
- metabolização hepática e renal

## Segunda geração: Ebastina (Ebastel<sup>®</sup>)

- metabolização hepática e renal,
- dose única diária 10 – 20 mg/dia adultos
- 6 a 11 anos – 5ml, 2 a 5 anos = 2,5 ml, acima de 11 anos: 1cp. , xpe 5 ml = 5 mg, frasco 60ml, cx 10 cp de 10 mg.
- Ebastel D – 10 mg Ebastina + 120 mg Pseudoefedrina dose única diária em cápsulas gelatinosas, cx. c/ 5 cápsulas

## Segunda geração: Epinastina (Talerc<sup>®</sup>)

- comp 10 ou 20 mg, dose única diária (cx 10 cp) xpe 10 mg/5ml frasco 50 ml, acima dos 6 anos 2,5- 5ml ao dia
- Talerc D - Epinastina 10 mg +Pseudoefedrina 120 mg 12/12h cx 10 cp

## Segunda geração: Rupatadina (Rupafin<sup>®</sup>)

- dose única diária
- cp 10 mg, cx 10 cp 10 mg
- acima de 12 ano
- metabolização hepática – interações medicamentosas

## Anti-Histamínicos tópicos

- **Oftálmico**: Olopatadina (Patanol<sup>®</sup>) 2x/dia, Cetotifeno (Zaditen<sup>®</sup>) – várias vezes ao dia
- **Nasal**: Levocarbastina (Livostin<sup>®</sup>)-2 ou mais vezes ao dia, alteração de paladar, ardência nasal, pouca aderência), eficácia similar a VO
- **Cutâneo**: baixa eficácia, risco de fotossensibilidade (Prometazina – Fenergan<sup>®</sup>)

## Anti-Histamínicos H1

- Rinoconjuntivite e urticária – primeira opção de tratamento
- 2ª geração – melhores e mais estudados que os de 1ª, maior segurança na prescrição
- Novos anti-histamínicos anti-H1 (2ª geração):
  - Ação anti-H1/H2
  - Anti-H1/ antileucotrienos

*Adkinson – Middleton's Allergy, Principles and Practice, 6th ed, 2003*

## Medicamentos com ação anti-histamínica

### Reações adversas:

- **Estimulantes:** estímulo de apetite, espasmos musculares, reações anticolinérgicas-*insônia*, nervosismo, irritabilidade, tremor e taquicardia.
- **Neuropsiquiátricas:** ansiedade, confusão, depressão, raro-*alucinações* e psicose
- **Ef neurológicos periféricos:** pelo bloqueio colinérgico: pupilas dilatadas, visão turva, boca seca, retenção urinária, constipação e impotência. Raro – parestesias e paralisia
- **Depressoras:** sedação, tontura, redução do alerta e habilidade cognitiva. (*difenidramina* como indutor de sono)

*Clin Immunol 1996; 98:S 307-18*

## Anti-H1 – SEDAÇÃO:

- 1a geração: doxepina>hidroxizina>dexclorfeniramina
- **Preferir os de 2a geração** (menos sedação, alt. Na performance, e efeitos anticolinérgicos), primeira geração = à noite se desejável indução de sono ou redução na rinorréia)
- **Não causam sedação nas doses recomendadas:**  
Fexofenadina (Allegra<sup>R</sup>), Loratadina (Claritin<sup>R</sup>) e Desloratadina (Desalex<sup>R</sup>)
- **Podem causar sedação em doses elevadas:**  
Loratadina (Claritin<sup>R</sup>) e Desloratadina (Desalex<sup>R</sup>)
- **Podem causar sedação nas doses recomendadas:**  
Cetirizina (Zyrtec<sup>R</sup>) e Azelastina tópica

*The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter.  
J Allergy Clin Immunol 122:S1-84, 2008.*

## Medicamentos com ação anti-histamínica Superdosagem/intoxicação:

- Coma
- Efeitos estimulantes do SNC – convulsões, discinesias, distonia,
- Efeitos neuropsiquiátricos: alucinação/overdose,
- Raro: ataxia, delirium e narcolepsia

*Clin Immunol 98:S 307-18, 1996*

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Anti-H1 de 1a geração e os de 2a Loratadina, Desloratadina, Ebastina, Rupatadina – extensa metabolização no sistema hepático citocromo P450
- Eliminação pode estar reduzida em pac com ingestão simultânea de inibidores desta como macrolídeos (eritro), ciprofloxacino, cetoconazol, itraconazol e certos antidepressivos (nefazodona e Fluvoxamina), Cetirizina e Fexofenadina são minimamente metabolizadas no fígado.

*N. Engl J Med 35; 21, 2004.*

## ALTERAÇÕES EM EXAMES LABORATORIAIS

- Supressão residual no teste alérgico – até 7 dias após cessar o uso (Doxepina: 2 semanas)
- Não interferem com exames laboratoriais nem com exames de IgE total e específica ( não há necessidade de suspender os anti- H1 para realização de exames de IgE)

*N. Engl J Med 35; 21, 2004.*

## Curiosidades:

- Bem absorvidos, pico de ação entre 1 a 3h, 5h – Levocetirizina, 3h – Loratadina, Desloratadina
- Hidroxizina e Loratadina são convertidos a metabólitos ativos
- Excretados sem metabolização na urina (cetirizina 50%, Levocetirizina 85%) ou fezes (Fexofenadina 80%)
- Fexofenadina e Cetirizina: clearance reduzido em pacientes com insuf renal, demais e Cetirizina: clearance diminuído na insuf. hepática

## Precauções

- Lactentes, gestantes e idosos,
- Insuf hepática ou renal – ajustar a dose
- Glaucoma de ângulo estreito – contra-indicados
- Hiperplasia prostática (não usar 1ª geração)

*Adkinson – Middleton's Allergy, Principles and Practice, 6th ed, 2003*

# IDOSOS

- Avaliar interações medicamentosas - preferir os de 2ª geração
- Ajustar doses na insuficiência hepática ou renal
- Considerar: HA, DM, hipertireoidismo, cardiopatia isquêmica,
- Contra-indicados no glaucoma de angulo fechado e hiperplasia prostática
- Associação com descongestionantes (pseudoefedrina): aumento da PA e insônia

## GESTANTES

- Difenidramina e Clorfeniramina (classe B, sedantes), **Cetirizina** – classe B, **Loratadina** – classe B ou C (se associada a Pseudoefedrina),
- Hidroxizina e Cetotifeno (classe C, sedantes), Desloratadina, Fexofenadia, Epinastina – classe C
- Na rinite persistente moderada a grave – associar a budesonida nasal (classe B), seguro

## NUTRIZES:

- Excreção no leite materno:  $< 0,1\%$ , baixo risco
- Anti-histamínico de 1a geração administrado a mãe: irritabilidade, tontura e depressão respiratória no lactente
- Preferir anti- histamínico de 2a geração (Fexofenadina)

*Johns Hopkins: The Harriet Lane Handbook: a manual for Pediatric House Officers, 17 th Ed, 2005.*

# LACTENTES

Poucos estudos, avaliar risco-benefício

- Desloratadina (Desalex<sup>R</sup>)
- Cetirizina (Zyrtec<sup>R</sup>)
- Dexclorfeniramina (Polaramine<sup>R</sup>)
- Hidroxizina (Hixizine<sup>R</sup>)
- Cetotifeno (Zaditen<sup>R</sup>)

*Johns Hopkins: The Harriet Lane Handbook: a manual for Pediatric House Officers, 17 th Ed, 2005.*

## Anti-histamínicos – perspectiva atual

- Século XXI – aumento das patologias alérgicas
- Anti-histamínicos modernos: úteis, eficazes e seguros, não causam sedação, não interferem com outros medicamentos
- Reduzem a morbidade e melhoram significativamente a qualidade de vida dos pacientes alérgicos
- Novos anti-histamínicos, propriedades antiinflamatórias?

## Anti-histamínicos – perspectiva atual

- Nós ainda não exploramos completamente o potencial terapêutico dos antagonistas do receptor de H1.
- As ações antiasmáticas e antiinflamatórias de alguns destes agentes deverá ser melhor elucidada nos próximos anos.

**ALERGIA COMO  
PATOLOGIA SISTÊMICA:**

**TRATAMENTO EFICAZ E SEGURO**

# MUITO OBRIGADA!

Hospital Universitário Cajurú  
PUC - PR



slides em: [www.adrianaschmidt.com](http://www.adrianaschmidt.com)