



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ICF/UFAL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ROBERTO MIGUEL DOS SANTOS NETO

O USO NÃO RACIONAL DE ANTI-HISTAMÍNICOS H1 E EFEITOS
TOXICOLÓGICOS EM CRIANÇAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

MACEIO-AL

2023

ROBERTO MIGUEL DOS SANTOS NETO

O USO NÃO RACIONAL DE ANTI-HISTAMÍNICOS H1 E EFEITOS
TOXICOLÓGICOS EM CRIANÇAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC,
apresentado ao corpo docente do Instituto de
Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal
de Alagoas como requisito necessário para a
obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Éurica Adélia Nogueira
Ribeiro

MACEIO-AL

2023

O USO NÃO RACIONAL DE ANTI-HISTAMÍNICOS H1 E EFEITOS TOXICOLÓGICOS EM CRIANÇAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

THE NON-RATIONAL USE OF H1 ANTIHISTAMINES AND TOXICOLOGICAL EFFECTS IN CHILDREN: SYSTEMATIC REVIEW

Roberto Miguel dos Santos Neto

Graduando em Farmácia

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/n - Tabuleiro do Martins, Maceió
- AL

Email: robertonetowork@gmail.com

Alina Alves Almeida Lopes

Mestranda em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/n - Tabuleiro do Martins, Maceió
- AL

Email:alina_alvess@hotmail.com

Julia Lins Lopes

Mestranda em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/n - Tabuleiro do Martins, Maceió
- AL

Email: julialinslopes@gmail.com

Luciano Aparecido Meireles Grillo

Doutor em Química Biológica

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/n - Tabuleiro do Martins, Maceió
- AL

Email: luciano.grillo@icf.ufal.br

Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos.

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/n - Tabuleiro do Martins, Maceió
- AL

Email: eurica.ribeiro@icf.ufal.br

Maria Aline Barros Fidelis de Moura

Doutora em Química e Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/n - Tabuleiro do Martins, Maceió
- AL

Email: aline.fidelis@icf.ufal.br

Resumo: No Brasil, os principais agentes causadores de intoxicações no ano de 2017 foram os medicamentos, responsáveis por 27,11% dos casos, dos quais a faixa-etária mais afetada foram crianças de 1 a 4 anos de idade. Popularmente administrados em crianças, os anti-histamínicos, que interagem com receptores H1, de primeira geração, provocam diversos efeitos tóxicos, principalmente no SNC, podendo causar sonolência extrema, confusão mental, delírio, depressão respiratória, hipotermia e até a morte. A superexposição a esses medicamentos nos primeiros anos de vida pode ser um contributo para a exacerbação de sintomas relacionados a alguns transtornos psicossociais, como ansiedade e sintomas do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

PALAVRAS-CHAVE: Anti-histamínicos; Primeira geração; Efeitos tóxicos; Crianças; Uso não-racional.

ABSTRACT: In Brazil, the main agents causing poisoning in 2017 were medications, responsible for 27.11% of cases, of which the most affected age group were children aged 1 to 4 years old. Popularly administered to children, first-generation antihistamines, which interact with H1 receptors, cause several toxic effects, mainly on the CNS, and can cause extreme drowsiness, mental confusion, delirium, respiratory depression, hypothermia and even death. Overexposure to these medications in the first years of life may contribute to the exacerbation of symptoms related to some psychosocial disorders, such as anxiety and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms.

KEYWORDS: Antihistamines; First-generation; Toxic effects; Children; non-rational use.

Introdução

A histamina é uma amina biogênica vasodilatadora sintetizada a partir do aminoácido histidina sob ação da L-histidina descarboxilase (HDC), sendo excretada por diferentes células do corpo humano e atua como uma importante mediadora celular do sistema imunológico, regulando os processos alérgicos e inflamatórios através de suas capacidades quimiotáxicas, estimula a secreção dos ácidos gástricos e desempenha funções de neurotransmissão como quando se ligam aos auto-recetores histamínicos promovendo a inibição da sua síntese e posterior liberação na fenda sináptica, além de influenciar a liberação de neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC). A desregulação dos neurotransmissores, mediadas pela histamina, pode vir a intervir na fisiopatologia de algumas doenças do foro neurológico, a exemplo da esquizofrenia, obesidade, narcolepsia e perturbação da

hiperatividade e déficit de atenção. Deste modo, a histamina destaca-se em um papel fundamental e importante para a manutenção de processos essenciais do SNC (Criado et al, 2010; Andrés et al, 2019; Branco et al, 2018; Thangam et al, 2018; Romão, 2021).

Quando em níveis aumentados, a exemplo de uma exposição a antígenos, a histamina pode mediar reações cutâneas como eritema, prurido e edema, por induzir maior permeabilidade vascular, além de estimular a produção de muco, causando rinorreia e tosse, e em casos mais graves provoca a anafilaxia; tendo esses sintomas mediados pela sua ligação com quatro subtipos de receptores: receptor de histamina HR₁, HR₂, HR₃, HR₄ (Jutel et al, 2003; Thangam et al, 2018).

Para reverter o quadro alérgico provocado pela alta concentração da histamina, historicamente utilizam-se os medicamentos antagonistas seletivos de receptores H₁ de primeira geração, pois respondem positivamente a maior parte dos sintomas desencadeados por esse aumento, no qual seu uso também pode ser atribuído pela sua ação hipnótica, muitas vezes desejada, graças a sua fórmula estrutural reduzida e ser altamente lipofílico, fazendo com que sua estrutura seja de fácil penetração na barreira hematoencefálica, e por sua ação anticolinérgica e antimuscarínica. Essa classe terapêutica impede a formação da cascata inflamatória e o aparecimento dos sinais e sintomas associados à doença alérgica ao bloquearem a ligação da histamina com os receptores H₁ (Pastorino, 2010; Couto et al, 2023).

Os efeitos adversos dos anti-histamínicos H₁ de primeira geração é definido de acordo com cada receptor, como o aumento do apetite através da estimulação do receptor serotoninérgico; hipotensão, tontura e taquicardia reflexa, através do receptor adrenérgico; xerostomia, retenção urinária e taquicardia sinusal, pelo receptor muscarínico; diminuição da neurotransmissão no SNC, sedação, diminuição do rendimento cognitivo e neuropsicomotor e aumento do apetite, no receptor H₁; e prolongamento no intervalo Q-T e arritmias

ventriculares através dos canais iônicos de potássio e outros canais cardíacos (Criado et al, 2010).

Comercializado sob venda livre no Brasil, ou seja, sem obrigatoriedade de prescrição médica, há décadas que a administração de anti-histamínicos de primeira geração faz-se popular em crianças por se conhecer os seus efeitos sedativos e de indução do apetite. Em decorrência de tais características, o uso não racional promove o aumento de casos de reações adversas e problemas relacionados a medicamentos (PRM's), pois superdosagens passam a ser comuns em situações de pouca supervisão e/ou negligência parental com relação a dose administrada e local de armazenamento de fácil acesso, levando a ingestão acidental desses fármacos e desencadeando um processo toxicológico. Embalagens com cores e formatos atraentes, de fácil abertura e sabor agradável ou sem identificação também podem contribuir para a ocorrência desse tipo de acidente (Pastorino, 2010; Schmertmann et al, 2013; Da Silva et al, 2018).

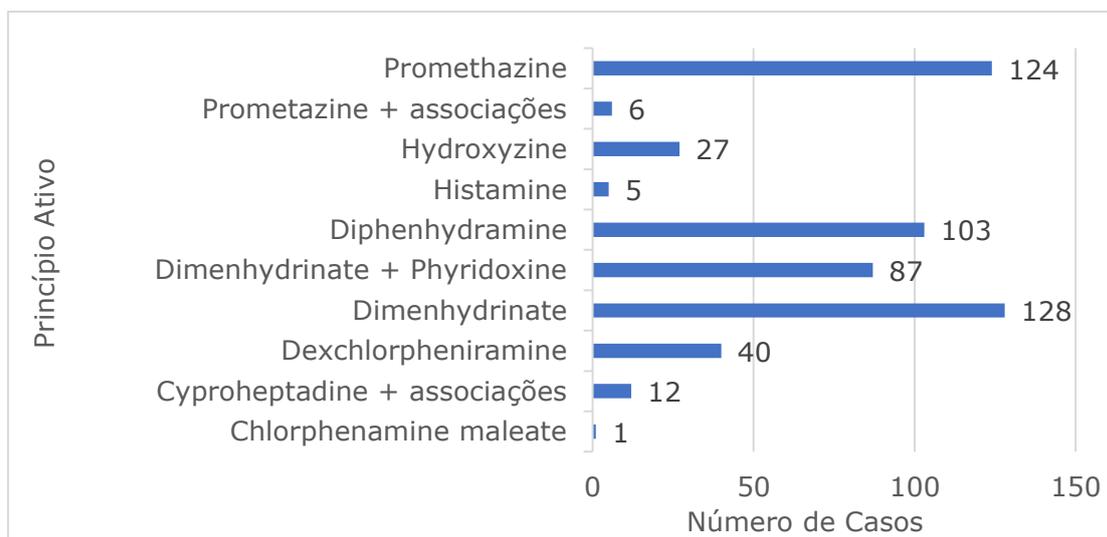
Em casos de intoxicação, os efeitos mais comuns a essa classe medicamentosa são a sonolência extrema, confusão mental, delírio, depressão respiratória e morte. Em crianças é observado a existência de estimulação paradoxal do SNC como reação adversa, além de irritabilidade, agitação, insônias, alucinações e convulsões que precedem o estado de coma. As sintomatologias toxicológicas são dose dependente e variam de acordo com a idade (Costa et al, 2019; Branco et al, 2018).

Segundo dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), no ano de 2017 no Brasil, o principal agente causador de intoxicações foram os medicamentos, responsáveis por 27,11% dos casos, na qual a faixa-etária mais afetada foram crianças de 1 a 4 anos de idade.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos últimos 5 anos (2018 a 2023) no Brasil, houve cerca de

533 casos suspeitos de intoxicação medicamentosa provenientes do uso de anti-histamínicos de primeira geração de acordo com os seguintes princípios ativos:

Gráfico 1: Número de notificações de farmacovigilância de possíveis eventos adversos por Princípio Ativo Suspeito.



Fonte: ANVISA ADAPTADO (2023)

Objetivo

O objetivo deste estudo foi de realizar um levantamento toxicológico com o intuito de avaliar a extensão dos riscos associados ao uso não racional de anti-histamínicos de primeira geração em crianças, identificando os principais fatores associados a essa prática e analisar os riscos à saúde decorrentes do consumo inadequado.

Metodologia

A pesquisa é definida como uma revisão sistemática transversal da literatura que tem como pergunta norteadora “O uso não racional de anti-histamínicos HR₁ de primeira geração em crianças facilitam a ocorrência de quais tipos de intoxicações?” sustentada na estratégia de PICOS, nos quais **P**opulação - são as crianças, **I**ntervenção - uso de anti-histamínicos de primeira geração, **C**omparação- sem

aplicabilidade, Desfecho - efeitos tóxicos e Estudo - não sendo aplicado.

A coleta de dados foi realizada em agosto de 2023, nas bases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>) e Portal Regional da BVS (<https://bvsalud.org/>), no qual, esta última, restringiu-se apenas às bases LILACS e MEDLINE como fonte de pesquisa.

Para selecionar e avaliar os artigos do presente estudo, foram integrados em língua inglesa os seguintes descritores: 'Histamine H1 Antagonists', 'Toxicity Tests', 'Children' e 'Sedative'. A definição dessas palavras de busca baseou-se no tesouro Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH), onde foram associados ao conector do operador lógico booleano 'AND' e aplicado nas seguintes associações: "Histamine H1 Antagonists AND Toxicity Tests", "Histamine H1 Antagonists AND Children", "Histamine H1 Antagonists AND Sedative".

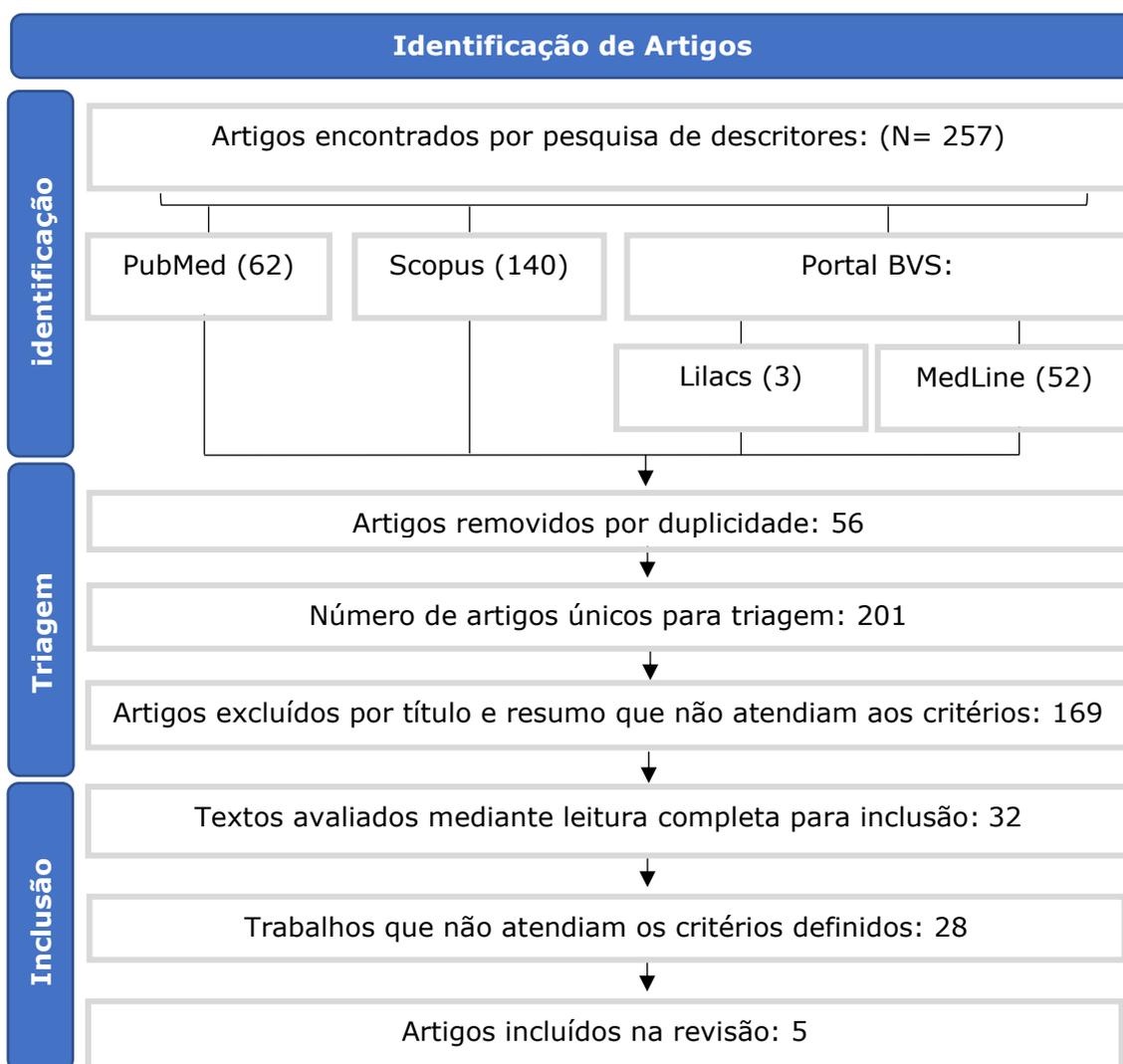
O levantamento de artigos restringiu-se aos que foram publicados entre os anos de 2019-2023, sendo consideradas todas as disponibilidades de texto, idiomas, livros, documentos, ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios. Quando o banco de dados utilizado tinha como opção a exclusão de artigos de meta-análise, revisão e relato de caso o filtro era aplicado.

A triagem dos estudos foi executada por meio da plataforma de seleção Rayyan por três revisores utilizando a ferramenta "BlindON", podendo este incluir ou excluir artigos de maneira independente, sem que decisões tomadas pelo revisor fossem visíveis aos outros. Inicialmente foram removidos os artigos duplicados subsequente a leitura dos títulos e resumos, a fim de observar os artigos que cumpriam os critérios de elegibilidade estabelecidos em consenso entre os três revisores. Os trabalhos em discordância foram lidos na íntegra por todos, para determinar a inclusão ou exclusão do artigo no presente estudo.

Trabalhos que ainda passaram pelos filtros aplicados nos bancos de dados e que eram descritos como Meta-Análise, Revisão e Relato de Caso voltaram a ser eliminados na plataforma Rayyan, sendo definido como um segundo filtro de seleção. Além disso, critérios de exclusão foram adicionados à plataforma, a fim de verificar se os artigos identificados e posteriormente selecionados respondiam à pergunta norteadora da presente revisão. Sendo eles: Resultado Errado, População Errada, Projeto de Estudo Errado, Droga Errada, Revisão e Tipo de Publicação Errado.

Os trabalhos considerados no presente estudo foram somente aqueles que se tratavam de anti-histamínicos de primeira geração de uso oral e sem associações, fazendo-se assim a exclusão aqueles de uso tópico, intramusculares e os que se tratavam de outras vias de administração.

Figura 1: Fluxograma das etapas seguidas para seleção e exclusão dos artigos conforme recomendação PRISMA.



Fonte: própria autoria (2023)

Resultados

Os resultados dos dados coletados possibilitaram a aplicabilidade da revisão elaborada, objetivando responder à pergunta norteadora e enumerar os possíveis riscos da exposição continuada a classe medicamentosa abordada em questão.

O Quadro 1 apresenta a síntese dos resultados obtidos através da metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), categorizado como os trabalhos de maior relevância para essa pesquisa. Os 5 artigos abordaram maior propiamente a temática desta Revisão, no qual tiveram como público-

alvo crianças que fizeram o uso anti-histamínicos de primeira geração, tidos como o anti-histamínicos sedativos, dentro de um contexto toxicológico.

Quadro 1: Caracterização dos artigos selecionados conforme autores e ano de publicação, título e base de dados que foi coletado.

Autor, Ano	Título	base de dados
Oyekan, P.J.; Gorton, H.C.; et al 2021	Antihistamine-related deaths in England: Are the high safety profiles of antihistamines leading to their unsafe use?	SCOPUS
Daida, A.; Yamanaka, G.; et al; 2020	Relationship between Sedative Antihistamines and the Duration of Febrile Seizures	SCOPUS
Gober, H.J.; Li, K.H.; et al; 2022	Hydroxyzine Use in Preschool Children and Its Effect on Neurodevelopment: A Population-Based Longitudinal Study	SCOPUS
Fuhrmann, S.; Tesch, F.; et al; 2020	ADHD in school-age children is related to infant exposure to systemic H1-antihistamines.	MEDLINE
Hughes, A. R.; Lin, A.; et al; 2021	Clinical and patient characteristics associated with severe outcome in diphenhydramine toxicity.	MEDLINE

Fonte: própria autoria (2023)

Discussão

Os anti-histamínicos sedativos de primeira geração foram utilizados em um estudo transversal para avaliar se há uma relação entre eles e a duração de crises febris em crianças com idades entre 8-78 meses, no hospital St. Luke's em Tóquio, Japão. Foram divididas em 3 grupos (1-anti-histamínicos sedativos; 2-anti-histamínicos não sedativos; e 3-sem anti-histamínico). Após a análise dos dados, observou-se que no grupo dos anti-histamínicos sedativos (AHS) uma proporção maior de pacientes com crises convulsivas superiores a 5 minutos foi predominante, contudo, não houve diferença significativa

entre os grupos, ou seja, de acordo com (Daida et al; 2020) os AHS não prolongam a duração das crises febris em crianças, apesar do indicativo.

No entanto, os estudos seguem buscando quais efeitos tóxicos estão relacionados com os anti-histamínicos de primeira geração (AHP). A fim disso, (Hughes et al; 2021) realizaram uma análise multicêntrica no banco de dados ToxIC do American College of Medical Toxicology (ACMT), no qual foram identificados 863 casos isolados de ingestão de difenidramina (antagonista do receptor H₁ de primeira geração), dentre os casos, 51,3% foram crianças menores de 18 anos. Eles relatam que os sinais e sintomas mais comuns entre os pacientes foram delírio/psicose tóxica e agitação, que acometeu 40,1% e 33,1%, respectivamente. Os desfechos clínicos graves foram relatados convulsão, que afeta crianças menores de 12 anos (8,3%) e de 13 a 18 anos (14,7%), intubação em crianças maiores de 12 anos (7,78%) e adultos (9,71%) e disritmia ventricular, que acometeu 3 crianças menores de 18 anos.

No estudo observacional retrospectivo de base populacional de (Gober, H.J et al,) executado na província de British Columbia (Canadá), evidencia que o uso repetitivo do anti-histamínico de primeira geração, hidroxizina, em crianças em idade pré-escolar < 5 anos, está associado a taxas elevadas de transtorno de tiques, ansiedade e transtorno de conduta até os 10 anos de idade. A proporção de transtornos de tiques vai de 3,77% em usuários de curto prazo para 5,68% em usuários frequentes; ansiedade de 4,21 para 5,41%; e transtorno de conduta de 5,13 para 6,77%, respectivamente. Além disso, uma tendência de aumento dos sintomas, não significativa, foi encontrada para TDAH e perturbação das emoções, relacionando-a com o antagonista da histamina no circuito cortical hipocampal e a interferência na formação da memória quando os casos de TDAH passaram de 6,21% em usuários de curto prazo para 7,44% em usuários frequentes (p-valor = 0,164); e

perturbação das emoções de 2,28 para 2,98% (p-valor = 0,112) respectivamente, concluindo que a hidroxizina afeta o SNC em crianças quando utilizado frequentemente.

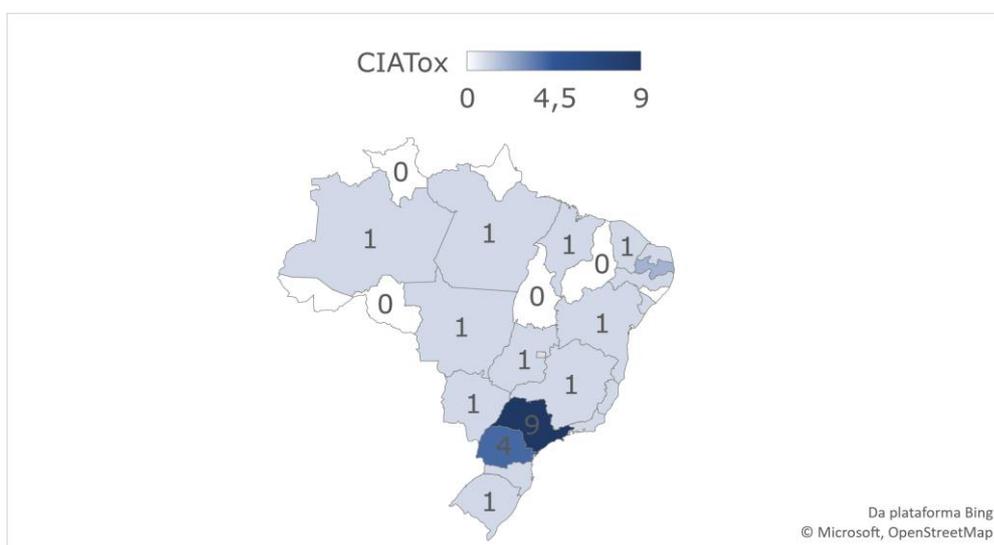
Corroborando com a fala de (Gober et al,) ao apontar a as consequências da exposição continuada a AHP, (Fuhrmann et al, 2020) evidencia o risco de desenvolvimento de sintomas TDAH em crianças diagnosticadas com dermatite atópica (DA) ou não, que foram expostas a essa classe terapêutica nos primeiros dois anos de vida. Foram coletados dados administrativos de crianças no Seguro de Saúde da Alemanha, AOK PLUS e as dividindo em 4 grupos (1-sem DA e sem uso de AHP; 2- sem DA e com uso de AHP; 3- com DA e sem uso de AHP; e 4- com DA e com uso de AHP), e observou-se que crianças com diagnóstico de DA ou não, tiveram um risco 35 e 47% maior, respectivamente, de desenvolver sintomas do TDAH.

Além desses estudos evidenciarem desfechos adversos, a normalização do consumo agudo de AHP pode levar a consequências tóxicas, com desfecho morte. Esse resultado pode variar com a idade, dose ingerida, medicamento consumido e a concomitância dessa classe farmacológica com outros depressores do SNC, como os opioides e os benzodiazepínicos. Essa associação pode estar fazendo com que a contribuição dos anti-histamínicos seja negligenciada em termos do seu potencial toxicante (Oyekan et al, 2021).

De acordo com levantamento toxicológico de (Oyekan et al, 2021) um total de 1.666 detecções de anti-histamínicos post mortem foram identificadas em 1.537 casos relatados ao NPSAD (Programa Nacional de Mortes por Abuso de Substâncias) da Inglaterra em 1º de setembro de 2020, cobrindo mortes ocorridas durante o período de 20 anos, de 2000 a 2019. Sendo 1.524 casos com anti-histamínicos de primeira geração, dos quais 416 casos atribuídos a Prometazina, 411 a Difenidramina, 400 a Ciclizina, 174 a Clorfeniramina, 97 a Hidroxizina e outros 26 casos divididos em mais outros 7 antagonistas da histamina de primeira geração.

No Brasil, as notificações através do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), que tem como principal atribuição coordenar a coleta, a compilação, a análise e a divulgação dos casos de intoxicação e envenenamento notificados no país só possuem atualizações até o ano de 2017. Os registros são realizados pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAToxs), possuindo atualmente 32 unidades em todo Brasil, distribuídos em 22 Unidades Federativas de um total de 27 estados existentes, sendo 5 unidades sem nenhum centro.

Gráfico 2: Distribuição dos 32 Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) no Brasil, sendo branco os estados que não possuem nenhuma unidade.



Fonte: (ABRACIT ADAPTADO, 2023)

Nos últimos anos foram registrados um menor número de casos de intoxicações e envenenamentos catalogados pelo Sinitox em virtude da diminuição das participações dos CIATox, gerando um grande número de subnotificações pela quebra da rede de informação toxicológica, resultando na não crescente taxa de casos registrados.

Para obtenção de dados de notificações de suspeitas de eventos adversos, a ANVISA disponibiliza para profissionais da saúde e população, um formulário eletrônico com campos a serem preenchidos, sendo de responsabilidade do agente notificador. No entanto, nem

todos os campos são de cunho obrigatório, produzindo incompletudes e inconsistências em suas respostas e ausência de detalhes dos casos informados.

Considerações finais

O presente estudo inferiu que os AHP são sedativos e podem provocar diversos efeitos tóxicos, principalmente no SNC. Tendo em vista a normalização, especialmente no Brasil, do uso dessa classe medicamentosa, muitas vezes encorajada em seu uso crônico para insônia persistente, leva ao mascaramento de problemas de sono, ansiedade e depressão, conduzindo a uma utilização de forma não-racional pela população com consequências clínicas agudas e crônicas, podendo ser permanentes e de risco à vida.

Além disso, a exposição de crianças a AHP nos primeiros anos de vida, pode ser um fator desencadeante para a exacerbação de sintomas de transtornos mentais como psicoses, ansiedade e sintomas do TDAH. Profissionais de saúde e responsáveis pelas crianças devem se atentar quanto a frequência e dose de AH utilizada, especialmente se forem os AHP em crianças abaixo de 05 anos.

Dito isto, a relevância da monitorização desses casos e orientação quanto aos riscos de superexposição e uso não-racional desses medicamentos é de grande relevância para a saúde pública. Entretanto, a falta de campanhas de educação em saúde institucionalizadas e a falta de treinamento continuado visando melhor aderência dos profissionais de saúde aos sistemas de notificações fazem com o que as informações não sejam datadas conforme a realidade epidemiológica do país, levando a subentender que a proporção real de casos de intoxicações exógenas por AHP é, provavelmente, maior do que a relatada, fazendo-se ainda mais preocupante e necessitando de mais estudos acerca do tema.

Referências

ANDRÉS, B.; Corominas M, Llop R, Leonart R. Uso de los antihistamínicos en patología alérgica. **Butlletí d'informació terapêutica**. 2019; 30(6): 33-9. Disponível em: <<https://hdl.handle.net/11351/4508>>. Acesso em 25 de agosto de 2023.

BRANCO, Anna Cláudia Calvielli Castelo et al. Role of histamine in modulating the immune response and inflammation. **Mediators of inflammation**, v. 2018, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2018/9524075>>. Acesso em 22 de julho de 2023.

BRASIL. **3º Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR)**. Órgão emissor: Ministério da Justiça e Segurança Pública. Disponível em: <<https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas>>. Acesso em 19 de setembro de 2023.

BRASIL. **Centros - CIATox**. Órgão emissor: ABRACIT - Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. Disponível em: <<https://abracit.org.br/>>. Acesso em 18 de setembro de 2023.

BRASIL. **Notificações de farmacovigilância**. Órgão emissor: ANVISA -Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>>. Acesso em 18 de setembro de 2023.

COSTA, Gabriela Góes et al. Mediar e não intoxicar: ocorrências agudas por anti-histamínico em crianças. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 10, p. 6-6, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S2176-6223201900072>>. Acesso em 24 de julho de 2023.

COUTO, Sofia; MARTINS, Catarina; BORREGO, Luís Miguel. Histamina e seus receptores. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 31, n. 1, p. 13-22, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.32932/rpia.2023.03.099>>. Acesso em 24 de julho de 2023.

CRIADO, Paulo Ricardo et al. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 85, p. 195-210, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000200010>>. Acesso em 01 de agosto de 2023.

DA SILVA, Thiago José; DE OLIVEIRA, Vinícius Bednarczuk. Intoxicação medicamentosa infantil no Paraná. **Visão Acadêmica**, v.19 n.1, 2018. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/search/search?simpleQuery=INTOXICA%C3%87%C3%83O+MEDICAMENTOSA+INFANTIL+NO+PARAN%C3%81&searchField=query>>. Acesso em 28 de setembro de 2023.

DAIDA, Atsuro et al. Relationship between sedative antihistamines and the duration of febrile seizures. **Neuropediatrics**, v. 51, n. 02, p. 154-159, 2020. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1701226>>. Acesso em 05 de setembro de 2023.

FUHRMANN, Saskia et al. ADHD in school-age children is related to infant exposure to systemic H1-antihistamines. **Allergy**, v. 75, n. 11, p. 2956-2957, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14411>>. Acesso em 05 de agosto de 2023.

Fundação Oswaldo Cruz. Órgão emissor: SINITOX - Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. **Tabela 7. Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e faixa etária. Brasil, 2017.** Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files/Brasil_7_1.pdf>. Acesso em 15 de setembro de 2023.

Fundação Oswaldo Cruz. Órgão emissor: SINITOX - Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. **Dados de intoxicação.** Disponível em: <<https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>>. Acesso em 15 de setembro de 2023.

GOBER, Hans J. et al. Hydroxyzine use in preschool children and its effect on neurodevelopment: a population-based longitudinal study. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, p. 721875, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.721875>>. Acesso em 03 de agosto de 2023.

HUGHES, Adrienne R. et al. Clinical and patient characteristics associated with severe outcome in diphenhydramine toxicity. **Clinical Toxicology**, v. 59, n. 10, p. 918-925, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1891244>>. Acesso em 27 de agosto de 2023.

JUTEL, M.; BLASER, K.; AKDIS, C. A. Histamine in chronic allergic responses. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 15, n. 1, p. 1-8,

2005. Disponível em:
<<https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=f6ebf23aa93771bc9d926df0f2a7cb57076e5eb2>>. Acesso em 22 de agosto de 2023.

OYEKAN, Princess J.; GORTON, Hayley C.; COPELAND, Caroline S. Antihistamine-related deaths in England: are the high safety profiles of antihistamines leading to their unsafe use?. **British journal of clinical pharmacology**, v. 87, n. 10, p. 3978-3987, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/bcp.14819>>. Acesso em 03 de agosto de 2023.

PASTORINO, Antonio Carlos. Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração. **Rev bras alerg imunopatol**, v. 33, n. 3, p. 88-92, 2010. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-567657>>. Acesso em 27 de agosto de 2023.

ROMÃO, Marcelo Ramos. **O Recetor Histamínico H3: um novo alvo terapêutico no tratamento de doenças do Sistema Nervoso Central**. 2021. Tese de Doutorado. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10400.1/18154>>. Acesso em 25 de agosto de 2023.

SCHMERTMANN, Marcia et al. Risk factors for unintentional poisoning in children aged 1–3 years in NSW Australia: a case–control study. **BMC pediatrics**, v. 13, n. 1, p. 1-15, 2013. Disponível em: <<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-88>>. Acesso em 05 de agosto de 2023.

THANGAM, Elden Berla et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: the hunt for

new therapeutic targets. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1873, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873>>. Acesso em 28 de agosto de 2023.