



Histamina e Anti-histamínicos

➤ Classificação: autacóide

Autos (auto) e akos (remédio/agente medicinal)



Objetivos da aula:

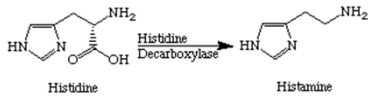
1. Introdução
2. Biossíntese, estoque e metabolismo
3. Liberação
4. Reações desencadeadas pela histamina
5. Antagonismo da histamina (usos terapêuticos)
6. Farmacodinâmica/farmacocinética
7. Usos clínicos



Histamina

- 1907 - Síntese
- 1910 - Caracterização farmacológica (Barger & Dale, 1910)
- 1927 - Presença de histamina em tecidos normais (Best et al 1927)
- 1927 - Substância H liberada de células após estímulo lesivo (Lewis et al 1927)
- 1929 - Papel nas reações anafiláticas (Dale, 1929)

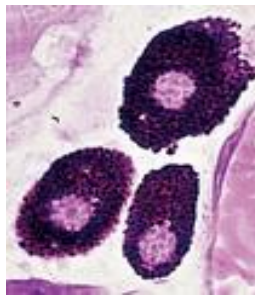
Histamina



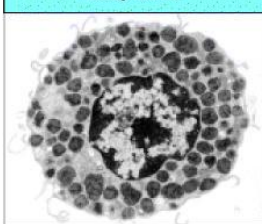
- Encontrada na maioria dos tecidos, principalmente pulmão, pele e TGI
- Células
 - Mastócitos
 - Basófilos
 - Histaminócitos no estômago
 - Neurônios histaminérgicos

Histamina

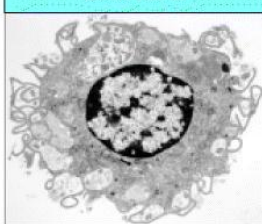
- Liberada por mastócitos durante reações inflamatórias ou alérgicas
- Fármacos Liberadores de Histamina: morfina, succinilcolina, atropina, contrastes radiográficos, expansores plasmáticos
- Lesão Tecidual: traumatismos, urticária solar, urticária por frio.

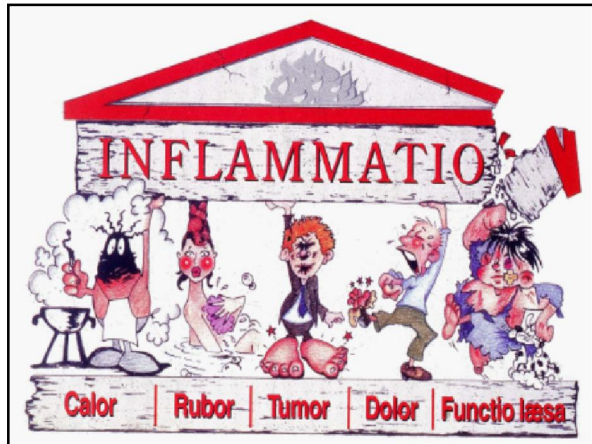


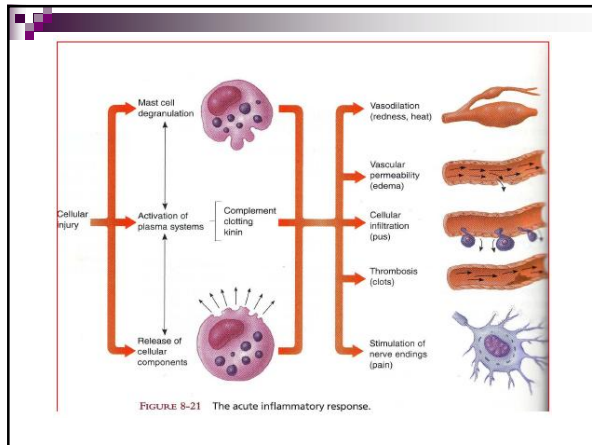
Resting mast cell

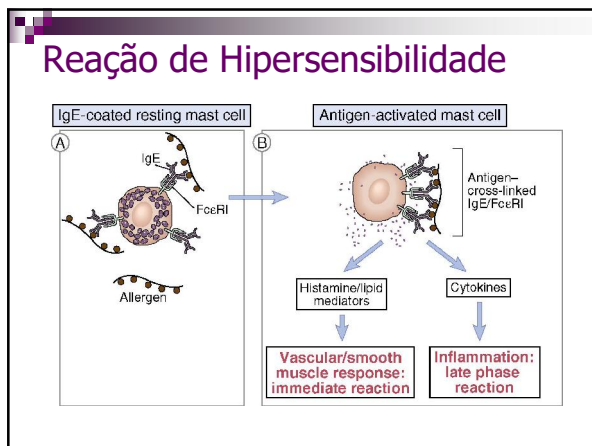


Activated mast cell

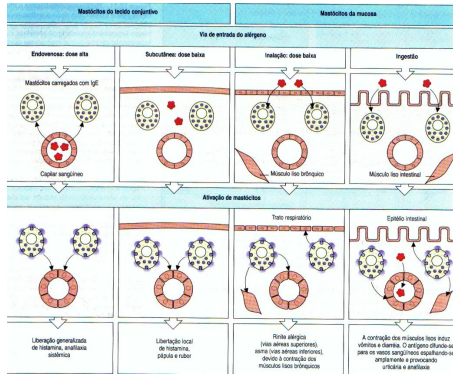








Reação de Hipersensibilidade

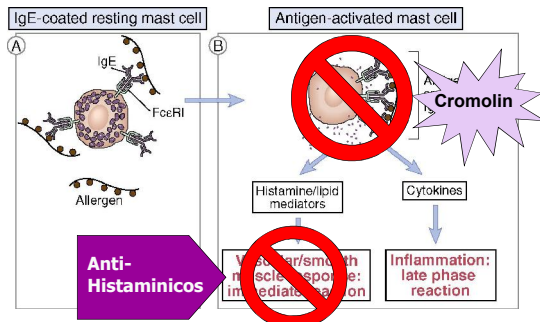


Reação de Hipersensibilidade

- Rinite alérgica
- Conjuntivite alérgica
- Asma alérgica
- Picadas de insetos
- Alergia à alimentos
- Choque Anafilático



Reação de Hipersensibilidade



Ações da histamina

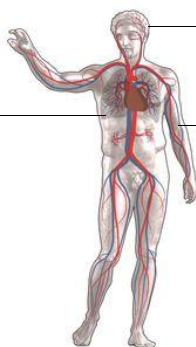
Receptores

Receptor	Localização	Mecanismo de Ação
H1	Células Endoteliais, Musculatura Lisa, SNC	DAG, IP3, ativa PKC e $\uparrow$ $[Ca^{2+}]_i$
H2	Mucosa Gástrica, Músculo Liso vascular, Músculo Cardíaco, mastócitos, SNC	$\uparrow$ AMPc, ativa PKs,
H3	Neurônios histaminérgicos, SNC, SNP	$\downarrow$ AMPc
H4	Células de origem hematopoietica	$\downarrow$ AMPc

Receptores H₁

Contração da m lisa dos brônquios, útero e intestino

Regulação da adesão leucocitária

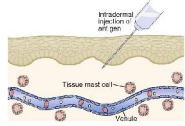


Ação excitatória no SNC

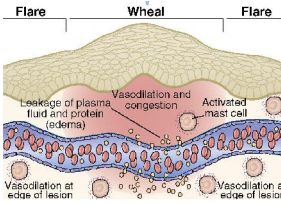
Vasodilatação

Aumento da Permeabilidade vascular

Resposta Tríplice de Lewis



- Eritema – vasodilatação de pequenas arteriolas
- Pápula – aumento da permeabilidade vascular
- Vermelhidão circundante – vasodilatação periférica por reflexo axônico



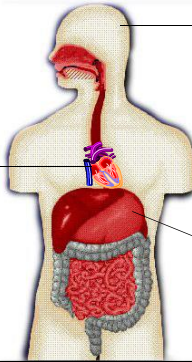
Receptor H_2

Vasodilatação

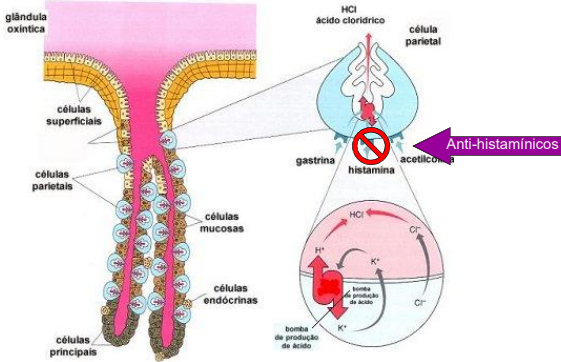
Estimulação Cardíaca

Efeito inibitório sobre o SNC

Estimulação da secreção gástrica

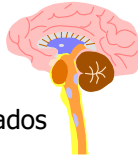


Receptor H_2



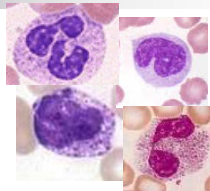
Receptor H₃

- SNC – hipocampo e córtex
- Auto-receptores inibitórios localizados em neurônios histaminérgicos
- Envolvidos no processo de cognição e ansiedade



Receptores H₄

- Homologia com H₃
- Receptor presente em células de origem hematopoiética (mastócitos, basófilos, eosinófilos)
- Induz a quimiotaxia e aumenta expressão de moléculas de adesão no eosinófilo
- Possível papel em processos inflamatórios



Anti-Histamínicos

Anti-Histamínicos

- Antagonistas do receptor H_1
 - Bovet *et al.*, 1930
- Antagonistas do receptor H_2
 - Black *et al.*, 1970
- Antagonistas dos receptores H_3 e H_4

Antagonistas H_1

- Inibidores competitivos reversíveis
- Inibem contração da m lisa respiratória
- Inibem efeitos vasodilatadores
- Bloqueiam o aumento da permeabilidade vascular e conseqüente formação de edema
- Promovem depressão no SNC

Antagonistas H_1 – 1ª Geração

- Difenidramina, prometazina, mepiramina, clorfeniramina.
- Inibem ações da histamina
- Depressão do SNC



Farmacocinética - 1ª Geração

- Via oral
- Bem absorvidos
- Efeito máximo em 1-2 horas
- Distribuição ampla
- Barreira hematoencefálica
- Metabolizados no fígado
- Excreção - urina

Antagonistas H₁ – 2ª Geração

- Mequitazina, terfenadina, fexofenadina, loratadina, cetirizina, desloratadina
- Efeitos anti-histamínicos sem efeito sedativo



Farmacocinética - 2ª Geração

- Via oral
- Bem absorvidos
- Transformado em metabolito ativo – loratadina
- **Astemizol e terfenadina** – arritmias graves
- Desenvolvimento de metabólitos ativos – fexofenadina (terfenadina), desloratadina
- Excreção – urina e fezes

Antagonistas H_1 - Uso Clínico

■ Reações alérgicas

- Rinite alérgica
- Urticária
- Picadas de insetos
- Hipersensibilidade



■ Antieméticos

- Cinetose
- Náuseas – vertigem

■ Sedação

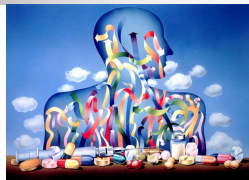
Antagonistas H_2

- Inibição competitiva reversível
- Inibem ações da histamina em todos os receptores H_2
- Principal ação: inibição da secreção gástrica



Antagonistas H_3^*

- Tiooperamida
- Ferramentas de pesquisa
- Efeito antiepilético
- Diminui a ingestão de alimentos
- Aumenta a locomoção e ansiedade
- Promissores no tratamento da ansiedade e melhora da atenção e aprendizagem



Antagonistas H₄

- Inibidor específico: JNJ7777120 (Thrumond et al., 2004)
- Constituem ferramentas de pesquisa
- Interesse no possível papel destes receptores nos processos inflamatórios
- Candidatos promissores no tratamento de condições inflamatórias como rinite alérgica, asma e artrite reumatóide

IMPORTANTE

Antagonistas H₁ - Efeitos Adversos

- Sedação (1ª geração)
- Ingestão concorrente com álcool e outros depressores do SNC
- Ações anti-muscarínicas: secura da boca e das vias respiratórias (prometazina)
- Podem provocar tontura, tremores, náuseas, perda de apetite

Efeitos Adversos

Grupo	Classe	Efeitos
Dibenzoxepina (Doxepin)	1ª geração baixa especificidade	- *Sedação - Ações antimuscarínicas (xerostomia, secura nasal, retenção urinária e taquicardia sinusal, constipação) - Irritabilidade, insônia, tremores, palpitação, - Desconforto epigástrico - Tontura, zumbido, fadiga, estimula SNC, leucopenia, agranulocitose
Etanolamina* (difenhidramina)		
Fenotiazinas* (prometazina)		
Etilenediaminas (pirilamina)		
Alquilaminas* (clorfeniramina, hidroxizina)		
Todos	2ª geração	- Baixo potencial para produzir sedação - Alta especificidade
Anti-H2		Cefaléia, vertigem, dor muscular, ginecomastia, diminuição função sexual e potencialização drogas (inibe cit P450)

Toxicidade

- ✓ Recentemente, casos de **cardiotoxicidade** com a **TERFENADINA** e **ASTEMIZOL**, sobretudo se associado com antibióticos macrolídeos (Eritromicina) e antifúngicos (Cetoconazol), foram relatados. Por isto, estão sendo retirados do mercado;
- ✓ Efeitos sobre o SNC dos anti-histamínicos 1ª GERAÇÃO são potencializados pelo álcool e outros depressores centrais;
- ✓ Intoxicação anti-histamínica assemelha-se à intoxicação atropínica (febre, midríase, rubor facial, agitação, ataxia, incoordenação motora, convulsão tônicoclônica, coma e morte)

Interações

- ✓ Potencializam efeito sedativo de barbitúricos, tranquilizantes e analgésicos
- ✓ Loratadina, hidroxizina: absorção reduzida pela presença de alimentos
- ✓ Terfenadina: tem sua potência aumentada com consumo de suco de pomelo (grapefruit)
- ✓ Evitar uso de sedativos e álcool

Antagonistas H₂

- Cimetidina, Ranitidina, Nizatidina, Famotidina
- Uso Clínico: Tratamento da Úlcera Péptica
- Farmacocinética: via oral, bem absorvidos.
- Efeitos indesejáveis:
 - diarreia, tontura, dores musculares
 - Inibição do citocromo P450 (cimetidina)
 - Ginecomastia

Direções na terapia anti-histamínica

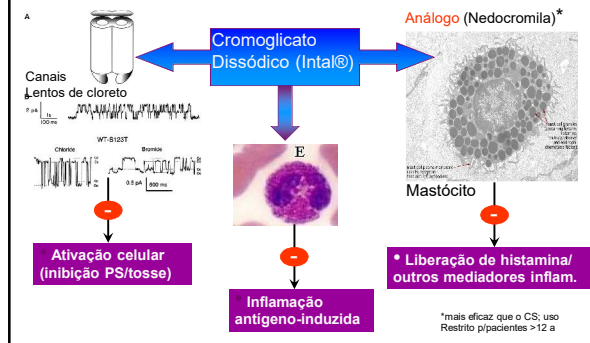
- ✓ An inverse agonist of the histamine H₃ receptor improves wakefulness in narcolepsy in patients. [Neurobiol Dis. 2007 [Epub ahead]
- ✓ Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H₄ receptor. [J Allergy Clin Immunol. 2007;120(2):300-7].
- ✓ Human Inflammatory Dendritic Epidermal Cells Express a Functional Histamine H₄ Receptor. [J Invest Dermatol. 2008; 31].
- ✓ Histamine H₄ receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. [J Allergy Clin Immunol. 2007;119(1):176-83].

Antagonismo e antagonistas da histamina

- ✓ Inibição da síntese de histamina*
- ✓ Inibição da liberação de histamina dos grânulos
- ✓ Bloqueio reversível dos receptores de histamina**
- ✓ Antagonismo fisiológico dos efeitos da histamina

* (não utilizado na clínica)
** (mais empregado na clínica)

Inibidores da liberação de histamina



Inibidores da liberação de histamina (Cromoglicato dissódico/Nedocromila)

Uso clínico:

- Única dose: bloqueia broncoconstrição mediada por:
 - alérgenos, exercício, fatores da asma ocupacional
- Uso regular: asma persistente (não-sazonal)*
- Rinoconjuntivite alérgica

Farmacocinética:

- Pouca absorção TGI
- [sangue] baixa
- Rapidamente eliminado
- Ativo apenas quando inalado
- [efetiva] requer longo período



Efeitos adversos:

- irritação garganta
- boca seca
- tosse

*efetivo, mas pouco potente

Antagonismo e antagonistas da histamina

- ✓ Inibição da síntese de histamina*
- ✓ Inibição da liberação de histamina dos grânulos
- ✓ Bloqueio reversível dos receptores de histamina**
- ✓ Antagonismo fisiológico dos efeitos da histamina
- Agonistas β -adrenérgicos
- Agentes antimuscarínicos

* (não utilizado na clínica)
** (mais empregado na clínica)

Histamina e Anti-histamínicos – Resumo (Usos Clínicos)

Histamina

- ❖ Uso restrito - agente diagnóstico (ex.: Fosfato de histamina)
- ❖ Teste para diagnóstico de reação alérgica e Pesquisa básica

Anti-H1

- ❖ Anti-depressivo (dibenzoxepina) e sedativos (prometazina)
- ❖ Anti-alérgico (ex.: rinite, asma atópica leve; clorfeniramina+)
- ❖ Tratamento alérgico do tipo I (ex.: urticária, febre do feno; cetirizina)
- ❖ Tratamento de doenças de movimento, cinetose (cinarizina, ciclizina)
- ❖ Tratamento resposta tripla de Lewis (pirilamina++)

Anti-H2

- ❖ Inibe secreção gástrica (tratamento úlceras péptica, duodenal e refluxo esofágico; cimetidina, nizatidina)

Anti-H3/H4 (ainda sem emprego clínico)

- ❖ H3/H4 - impromidina, tioperamida

Bibliografia

- Goodman & Gilman's. Manual de Farmacologia e Ter. 2nd ed. (2015). McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK et al. Farmacologia. Ed. Elsevier 6ª edição. 2007
- Craig C, Robert E S. Farmacologia Moderna. Ed. Guanabara Koogan. 4ª edição. (1996).
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Imunobiologia o sistema imunológico na saúde e na doença. Ed. ArtMed. 4ª edição (2000).
- Xie H, He SH. Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2005 May 21;11(19):2851-7.
- Bachert C. The role of histamine in allergic disease: re-appraisal of its inflammatory potential. Allergy. 2002 Apr;57(4):287-96