

31 de Outubro de 2006.

Profa. Cicilini.

### Histamina e seus antagonistas.

- 1) Histamina
  1. Química. É uma amina hidrofílica (básica), que contém um anel imidazólico e um amino grupo conectados por 2 grupos metílicos (figura)
  2. Farmacocinética:
    - a. Ocorrência
    - b. Biosíntese
    - c. Armazenamento
    - d. Mecanismo de Liberação no mastócito: diferente da neurotransmissão. Ela é um neurotransmissor central também, mas o processo de liberação é por exocitose no SNC, mas no mastócito é um processo de extrusão granular (diferente de exocitose).
- 2) Papel da histamina na saúde e na doença.
- 3) Ações e efeitos da histamina.
- 4) Agonistas.
- 5) Liberadores de histamina.
- 6) Antagonistas da histamina (três categorias)
  1. Fisiológico: adrenalina.
  2. Farmacocinética (inibidores da liberação no mastócito): prevenir asma e rinites.
  3. Competitivos: assunto da aula.
1. Anti-h1 – antialérgico & sedativos brancos: as drogas mais novas só possuem atividade antialérgica.
  - a. Protótipo
  - b. Estrutura química
  - c. Classificação: 1 geração e 2 geração (são seletivos e não – sedativos).
  - d. Efeitos terapêuticos e colaterais
  - e. Usos terapêuticos
  - f. Toxicidade
2. Anti-H2 – Anti-ulcerogênico (inibe secreção de HCl)
  - a. Estrutura química.... continuar a partir da apostila.

Hormônio local, autacóide mediador da inflamação, amina biogênica. Os bloqueadores mantêm a porção etilamina (os anti-H1 foram criados a partir da estrutura da histamina).

- 1) Histamina  
Hormônio local: amina biogênica.  
Localização: difusa. (armazenada em mastócitos que está presente em todas as regiões do corpo).  
Química: Etilamina + Anel imidazólico.  
Farmacocinética:  
Ocorrência: encontrada na maioria dos tecidos, concentração elevada no TH1, pulmão e pele.  
Mastócitos: célula principal que contém histamina.  
Basófilos (constitui 0,5% dos leucócitos circulantes) – conteúdo insignificante, exceto em certas infecções parasitárias e reações de hipersensibilidade.  
Histaminócitos na mucosa gástrica e sistema nervoso central.

Biosíntese: precursores (L-histidina – aa captado ativamente pelas células) e num único passo pela descarboxilação efetuada pela L-histidina descarboxilase vira histamina.

Armazenamento: 2 tipos diferentes de grânulos.  
- Grânulo semelhantes aqueles das catecolaminas (exocitose)

Nos mastócitos e basófilos, a histamina é armazenada em grânulos. A molécula básica da histamina é mantida no complexo por forças iônicas. O complexo é a matriz do grânulo. Liberação por extrusão granular.

Metabolismo (na maioria dos tecidos).

Na maior parte forma ácido metilimidazolacético (>50%)

Imidazolacético (>25%)

Apostila.

Síntese, metabolismo e produtos da degradação da histamina encontrados na urina.

Histidina → Histamina

Existem duas vias principais de metabolismo da histamina.

As duas vias envolvem a participação da MAO. A primeira forma metil-imidazol-acético e a outra imidazol-acético.

### **Mecanismo de liberação da histamina no mastócito (interessante):**

FIGURA DA APOSTILA

Via de ativação pelo completo IgE – Ag: o mais correto são duas moléculas de IgE acoplada ao antígeno. A ativação do mastócito por meio do complexo promove aumento de cálcio intracelular e o cálcio promove o processo de degranulação. O grânulo contém uma membrana perigranular que se funde com a membrana plasmática e o grânulo é expulso.

O processo de liberação se dá em dois passos:

1. Ativação do mastócitos com extrusão granular

2. Trocar iônicas: os íons difundem-se para dentro do grânulo e acabam competindo com a histamina pelo complexo e dessa forma ela é liberada. Substâncias básicas ( com carga positiva) podem liberar histamina (curare – alcalóide básico, morfina, atropínicos) porque se ligam à histamina e gerar resposta alérgica. (?????)

O homem é pouco sensível à histamina, mas existem pessoas com hipersensibilidade.

Complexo=histamina, heparina, proteína. SRS-A: provoca edema e vasoconstrição (mistura de leucotrienos C4+D4+E4). O cálcio ativa PLA2 que forma ácido aracdonico a partir de fosfolipideos de membrana que produz leucotrienos. O SRS-A sai por difusão e não dentro do grânulo.

O grânulo sai intacto da célula.

Mecanismo de liberação (apostila-figura da Internet)

Passo 1 – extrusão granular

Passo 2 – liberação da histamina do complexo, por um processo de troca iônica com o Na ou Ca.

O principal mediador da broncoconstrição são os leucotrienos na asma crônica e não a histamina (seus antagonistas são utilizados no tratamento de rinites).

## 2) Papel da histamina na saúde e na doença

Saúde:

1. Regula a secreção ácida: fibras do vago terminam na célula oxintica estimulando diretamente a secreção de HCl. A maior parte das fibras do vago terminam no histaminócito secretando ACh e ativa receptor muscarínico e o histaminócito produz histamina atuando por ação paraquina na célula oxíntica que tem receptor H2 levando à liberação de H2. Ativação do parassimpático aumenta a secreção ácido. Droga Anti-h2 é muito mais eficiente para reverter a secreção ácida do que atropínicos porque inclusive a histamina controla liberação de HCl na alimentação estimulada pela gastrina na célula histaminócita.

As PgE2 e PgI2 são liberadas principalmente quando o indivíduo se alimenta e possuem três ações:

inibem secreção de HCL: possuem receptor na célula oxíntica, aumentam AMPC e inibem.

Aumentam secreção de muco

Vasodilatação

Aspirina bloqueia síntese de prostaglandinas. Deve associar com prostaglandinas como biztrazol... se não acaba tendo uma ulcera.

2. Mecanismo protetor no local lesado. Ex1: picada de inseto. Ponto vermelho no centro (dilatação capilar) e edema+eritema ao redor. Reação de alguém. Ex2: inflamação aguda não alérgica: existem uma tendência a considerar a bradicinina como aparecendo atualmente no processo inflamatório.

**Doença**

1. Cinetoses (enjôo de viagem, doença do movimento): não se sabe se é ação da histamina ou ação da acetilcolina em receptores muscarínicos.
2. Choque anafilático: principal mediador.
  - a) Urticária
  - b) Alergia a drogas, fenômeno semelhante ao alérgico, desencadeado pela liberação de histamina por drogas básicas.
  - c) Síndrome de Zollinger-Hellinson: tumor que secreta muita gástrica, muito ácido. A histamina participa dessa hipersecreção. Utiliza-se anti-H2 até o momento da cirurgia para evitar que a ulcera conduza a óbito por hemorragia.

**3) Ações e efeitos da histamina:****Ações**

A histamina produz suas ações por intermédio da ativação de receptores histamínicos específicos que são de 3 tipos principais: H1, H2 e H3 distinguidos através de antagonistas seletivos.

Secreção gástrica: poderoso estimulante da secreção de HCl gástrica.

Musculatura lisa: contrai musculatura lisa: intestino, brônquios, útero.

Relaxa musculatura dos vasos.

Questão de prova: a histamina atuando nesses três tipos de receptores sempre leva à vasodilatação.

Cardiovascular: dilata pequenas arteríolas, capilares e vênulas. Os vasos cerebrais são especialmente sensíveis à histamina.

No choque anafilático ela está sistematicamente.

Ninguém sabe a função dos receptores para histamina no coração (H2). Mas sabe-se que ela causa crono e inotropismo positivo.

Nos bronquíolos contrai (H1).

Pressão sanguínea queda.

Capilares dilatação e aumento da permeabilidade.

No choque anafilático reverte-se o edema e a pessoa vai ter dor de cabeça se estiver consciente.

Estimula fibras C e causa prurido, comissão e grande quantidade de histamina causa dor.

SNC

**Receptores (vai cair na prova)**

**H3 (mais fácil):** pré-sináptico encontrado na divisão simpática e inibe a exocitose. Pós-isquemia (IAM) há uma liberação muito grande de NORA e isso é um dos perigos desse período. Agonistas H3, nesse caso, podem diminuir a liberação de NORA cardíaca.

O agonista H3 também produz: broncodilatação, sedação, antidiarreico, efeito anticulcirogênico, vasodilatação arteriolar. A paradinha do infarto é o mais importante.

Foi encontrado nas membranas pré-sinápticas do simpático que liberam catecolaminas, TGI, no sistema cardiovascular.

H2. Presente no útero e na músculo liso vascular (vasodilatador), mucosa gástrica e coração. O bloqueio desse receptor produz um efeito anti-ulcerogênico (Cimetidina, ranitidina, etc).

H1. O bloqueio de H1 produz efeito antialérgico e trata urticária, rinite. Presente no endotélio (não precisa gravar essas coisas). Ex. polaramina, loratadina, etc.

A histamina é liberada na circulação no choque anafilático.

**Antagonistas da histamina****1. Fisiológico:**

Adrenalina: antídoto para reverter as ações da histamina no choque anafilático (queda de PA e broncoconstrição).

Agonistas alfa (fenilefrina – a histamina causa rinite/congestão nasal e o agonista alfa são descongestionantes porque produzem vasoconstrição)

Agonistas beta adrenérgicos: beta-2 – são broncodilatadores. Ex. aerolim – salbutamol® (droga perigosa que causa taquicardia e pode levar arritmias), isoproteranol, etc.

3. Inibidores da liberação de histamina dos mastócitos: utilizados para prevenir asma e rinite.  
 Aminofilina (pode cair na prova – Teofilina®): impedem liberação dos LT e histamina. Inibe PDE e promove acúmulo de AMPc dificultando a liberação dos mediadores.  
 Cromolin sócido ou cromoglicato dissódico (Intal®): estabiliza membrana do mastócitos por um mecanismo que não está muito claro e impede liberação.  
 Beclometazona (Beclisol®) – antiinflamatório circulação - acreditava-se que seu uso tópico não atingira a circulação sistêmica, mas na realidade atingia e podia causar S. de Cushing Iatrogênica e problemas cardiovasculares. O Beclisol era utilizado entre as crises senão não era efetivo: hoje utiliza-se o antiinflamatório esteroidal fluticazona (??) associada a um broncodilatador.

4. Antagonistas competitivos da histamina:

Anti-H1: antialérgicos, sedativos de venda livre.

Anti-H2: Antiulcerogênicos (Ex. síndrome de Zollinger-Ellison)... apostila....

Anti-H1:

Cinco classes diferentes de anti-H1 e sua semelhança estrutural com o agonista natural deste receptor, a histamina.

Fenotiazina: fenergan era utilizado para tratar alergias/náuseas e vômitos (professores não sabia) fraca atividade anti-H1 com atividade antipsicótica. Hoje existem fenotiazinas que são utilizadas como antipsicóticos sem os outros efeitos.

Derivados piperazínicos com a ciclizina são teratogênicos.

Pelo fato de ter nitrogênio, o próprio anti-H1 pode gerar alergia (reação de hipersensibilidade).

Todas essas drogas além do efeito anti-h1 são sedativos.

De primeira geração: drogas para tratamento de rinites, alergias, cinetoses (dramin), anti-hemético (fenergan – prometazina).

Loratadina e claritin → drogas e efeitos.

Ações atropínicas do anti-h1:

Sedação, secura da boca, visão nublada, anti-parkinson, descongestionante nasal, anti-cinetoses, antiemético e antinauseas.

Ação simpatolítica: tonturas vindas por exemplo no uso do fenergan (utilizado para tratar náuseas).

Ação de Anestésico local

Causam náuseas e vômitos: digoxina, l-dopa, morfina. Devem ser administradas com anti-hemético: como a clorpromazina (plazil???)

A cinetose acredita-se que é uma hiperatividade muscarínica ao nível do aparelho vestibular. Bloquear esses receptores pode gerar efeito antiemético e antinausea. Local de ação da escopolamina e dos anti-h1 sedativos (pode ser no aparelho vestibular ou no centro do vômito, não se sabe).

Efeitos farmacológicos dos anti-h1

1. Anti-alérgicos
2. Sedação
3. Anti-Parkinson
4. Descongestionante nasal
5. Anti-cinetoses
6. Hipotensão ortostática (Tonturas): ação alfa simpatolítica.
7. Anestésico local como o fenergan.

Não pode ser tomados com álcool e diazepínicos (drogas com ação depressora central) porque estes são potencializados. Os anti-h1 não podem ser tomados com a pessoa que vai dirigir

**Anti-H1 de segunda geração:** não possuem efeitos centrais, não são sedativos.

Terfenadina – Teldane ®

Mequitazina

Astemizol – Hismanal: duração do efeito de 5 a 10 dias. Concentração atingida em 6 horas. Pode dar ganho de peso.

Ação exclusivamente anti-h1 e com duração de efeito maior.

O perigo é a geração de arritmias ventriculares: por isso o teldane foi retirado do mercado. (não é importante para prova).

Usos clínicos:

Alergias do tipo mediata (urticária e febre do feno (rinite) )

Altas doses: sedação, efeitos antimuscarínicos.

Toxicidade dos anti-h1 de modo geral: sedação, efeitos antimuscarínicos e .....

Todos anti-h1 São metabolizados no fígado. Sedativos: vida media de 4-6 horas. Não-sedativos: vida média media porque não invadem sistema nervoso central.

Outras condições:

- Leucemia associada a mastocitose sistêmica ou basofilia sistêmica

Refluxo esofágico

Úlceras induzidas por estresse.

Úlcera iatrogênica.

São metabolizados no fígado. Sedativos: vida media de 4-6 horas. Não-sedativos: vida média media porque não invadem sistema nervoso central.

Interação medicamentosa dos anti-H1 de primeira geração:

Com drogas com efeito sedativo: álcool e benzodiazepínicos.

Com drogas que inibem o metabolismo hepático (cimetidina): os anti-h1 de primeira geração também são metabolizados no fígado. Como consequência pode haver altos níveis de anti-h1 no plasma o que pode precipitar e aumentar o aparecimento de arritmias cardíacas do tipo taquicardia (ação atropínica do anti-h1 de primeira geração).

Os de primeira geração tem uma ação atropínica causando taquicardia e os de segunda geração causando arritmia. O problema é a cimetidina, ranitidina não tem muito problema.

Anti-h2

Efeitos farmacológicos:

Antiulcerogênicos

Aumentam as reações de hipersensibilidade retardada.

Usos clínico

Úlcera péptica gástrica e duodenal

Síndrome de Zollinger-Ellison

**Interação com drogas (cimetidina)**

Aumento do efeito das seguintes drogas

Mecanismo : redução do fluxo hepático e inibição do metabolismo oxidativo das drogas.

Anticoagulantes orais.

Fenitoina.

Propranolol, clordiazepóxido, diazepam, teofilina, anti-h1 sedativo.