



Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia



Histamina e Anti-histamínicos

Prof. Herval de Lacerda Bonfante

Roteiro da Aula

- Histamina e processos patológicos e fisiológicos
- Síntese, metabolismo e localização
- Processos de liberação
- Receptores
- Ações
- Antagonistas de receptores
- Usos clínicos
- Mensagem final



Histamina e Importância

Mediador de inflamação e processos alérgicos.

Reações locais e sistêmicas – choque anafilático.



Shaker MS et al. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1082-1123.
Brunton L, Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 2018

Histamina e Importância

Patológica: processos alérgicos

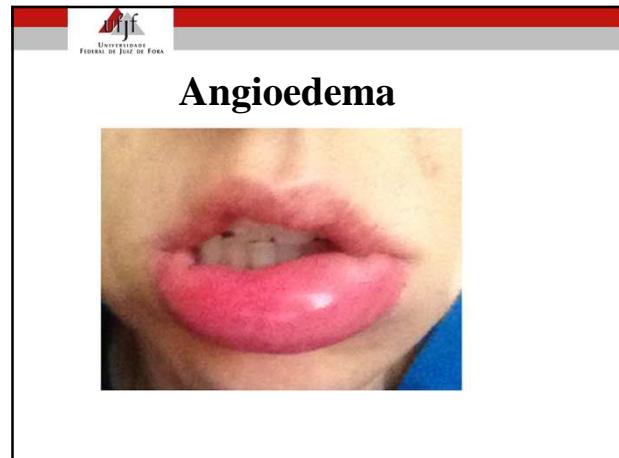
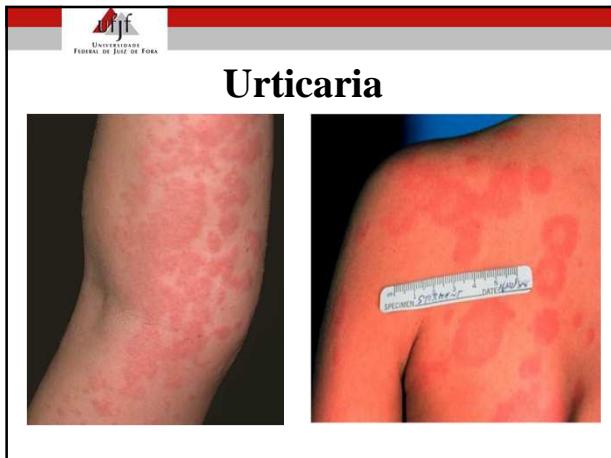
Reações de hipersensibilidade correspondem 10% das reações adversas a medicamentos.

Em pacientes hospitalizados: 20%.



Fisiológica: secreção ácida do estômago

Shaker MS et al. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1082-1123.
Brunton L, Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 2018



Histamina – Aspectos Gerais

Sintetizada em 1907.

Posteriormente isolada de tecidos de mamíferos.

Concentração maior em pele, mucosa brônquica e mucosa intestinal.

Medicamentos e venenos (vespas) atuam na liberação.

Brunton L. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 2018.

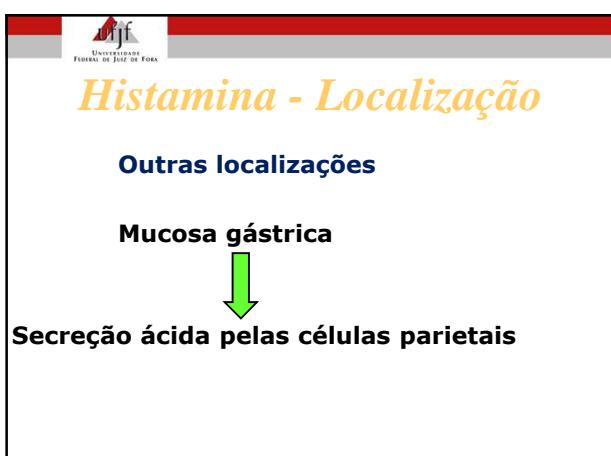
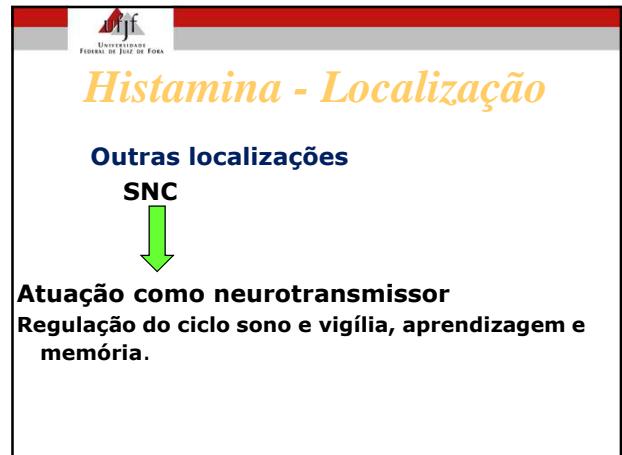
Histamina – Síntese e Metabolismo

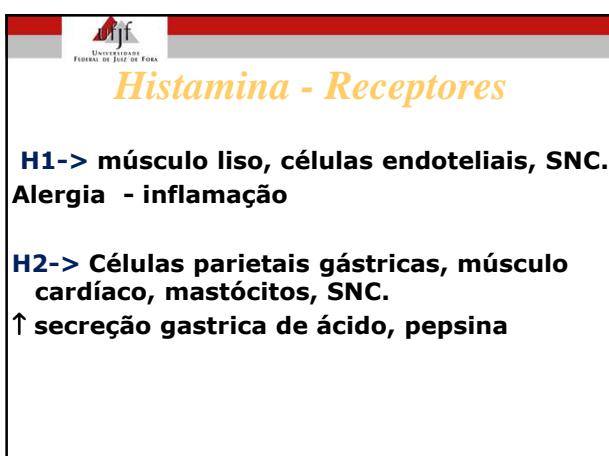
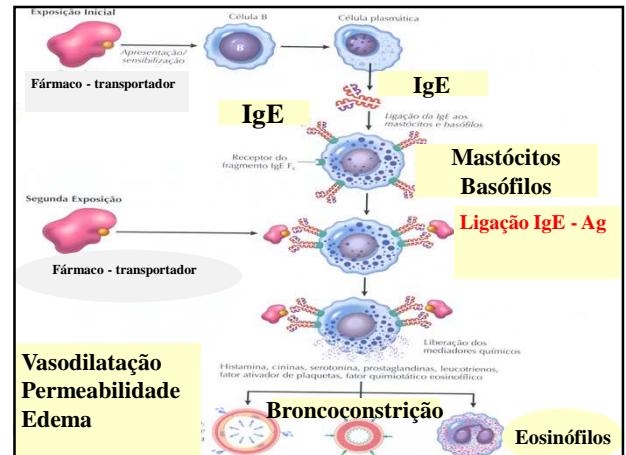
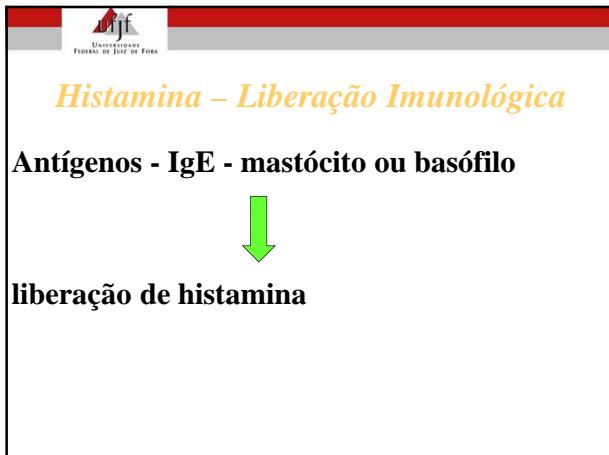
Descarboxilação do aminoácido histidina
Histidina descarboxilase.

Armazenada em grânulos.

Metabolização predominante: histamina-N-metil transferase e metabólitos eliminados na urina.

Brunton L. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 2018.





 UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Histamina - Receptores

H1-> Antagonistas
Anti-histamínicos, antialérgicos

H2-> Antagonistas
Redução da secreção ácida
Cimetidina, famotidina e nizatidina

 UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Histamina - Receptores

H3 e H4 -> Sem fármacos aprovados para uso clínico

 UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Histamina

Tríplice reação Lewis (ID)

fase 1-> pequena mancha vermelha localizada
máximo em 1 minuto - vasodilatador direto (arteríolas)

fase 2-> rubor de contornos irregulares
desenvolve lentamente- reflexos axonais - indireto

fase 3-> edema (ocupa a mesma área da mancha inicial) - 1 a 2 minutos
aumento da permeabilidade vascular (vênulas)

 UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Histamina

Potente estimulante das terminações sensitivas

Derme: dor

Epiderme: prurido

Receptores H1

Histamina - Ações

Músculo liso vascular:

- Dilatação das vênulas pós-capilares.
- Dilatação das arteríolas terminais.
- Ativação de receptores H1 do endotélio estimula eNOS → produção de NO.
- NO difunde para musculatura lisa adjacente e
↑ GMP cíclico → relaxamento.

Histamina-Ações

Endotélio vascular

Contração e separação das células endoteliais.

Histamina-Ações

Músculo liso bronquiolar

Broncoconstricção (cobaias e seres humanos).
Receptores H1.
Pacientes asmáticos mais sensíveis.

Histamina e Anafilaxia

Reação de hipersensibilidade sistêmica grave.
Incluindo: hipotensão e comprometimento de vias aéreas.

Reação anafilactoide: clinicamente sem distinção.
Não mediada por IgE.
Não necessita de exposição prévia sensibilizadora.

Histamina e Anafilaxia

Reação alérgica séria.
Instalação rápida.
Complicações graves.
Possibilidade de óbito.

Sampson HA et al. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7

Histamina e Anafilaxia

Choque Anafilático

Queda da PA – zero
-> insuficiência circulatória

Histamina e Reações Alérgicas

Choque Anafilático

Broncoconstricção e edema de glote
-> insuficiência respiratória



Histamina e Reações Alérgicas

Choque Anafilático

Edema generalizado - ↑ permeabilidade

Histamina e Reações Alérgicas

Reações cutâneas
lesões eritematosas
urticárias
prurido

Anti-histamínicos

Antagonistas dos Receptores

Agonista Inverso

Anti-histamínicos

Agonista Inverso

Preferencial afinidade pelo estado inativo.

Estabiliza nessa conformação

Criado PR et al. An Bras Dermatol.2010;85(2):195-210

Anti-histamínicos

Antagonistas dos Receptores – Anti-histamínicos Anti H1

Músculo liso.

Permeabilidade capilar.

Prurido.

Reações de hipersensibilidade.

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos – Anti H1

Primeira geração

distribuição importante para o SNC e escassa afinidade pela glicoproteína P.

Antagonismo competitivo.

Outros efeitos.

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos Classe e nome genérico

Etanolaminas: Dimenidrinato

Piperazinas: hidroxizina

Alquilaminas: Clorfeniramina

Fenotiazinas: Prometazina

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Dimenidrinato: Dramin®

Hidroxizina: Hixizine®

Clorfeniramina: Polaramine®

Prometazina: Fenergan®

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Efeitos Adversos

Receptor H1

Sedação

Inibição neurônios do núcleo tuberomamilar no hipotálamo posterior (manutenção da vigília)

Redução do rendimento cognitivo e neuropsicomotor.

Aumento do apetite.

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Efeitos Adversos

Restrição:

Trabalho com máquinas cortantes ou altura

Interação com depressores do SNC

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Efeitos Adversos

Ações de bloqueio de receptores colinérgicos (muscarínicos)

Retenção urinária, visão turva, taquicardia

*Bloqueio muscarínico é útil para cinetose

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Efeitos Adversos

Ações bloqueadoras dos receptores adrenérgicos

Hipotensão ortostática

Taquicardia reflexa

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos – Anti H1

Segunda Geração

Não atravessam a barreira HE em quantidades expressivas.

Ausência ou menor sedação (atuação da glicoproteína P)

Terfenadina e Astemizol-> retirados do mercado

Arritmias ventriculares - cetoconazol e macrolídios

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Classe e nome genérico

Piperazinas: Cetirizina, levocetirizina

Ftalazinonas: Azelastina

Piperidinas: Loratadina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, cetotifeno, levocabastina

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Segunda Geração

Loratadina - Claritin®, Loralerg®, loranil®

Desloratadina - Desalex®

Levocetirizina - Zyxem®

Azelastina – Rino-Lastin®

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Segunda Geração

Metabólitos Ativos

Cetirizina (derivada da hidroxizina)

Zyrtec®

Fexofenadina (derivada da terfenadina)

Allegra®

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos

Segunda geração e efeitos adversos

Bem tolerados

Ausência ou menor sedação

Ausência de efeitos antimuscarínicos

Anti-histamínicos - Usos Clínicos

Doenças alérgicas

- Rinite**
- Urticária**
- Conjuntivite**
- *Prurido**



Anti-histamínicos - Usos Clínicos

Choque Anafilático

Tratamento adjuvante

Principal fármaco: adrenalina -IM

Urticária e prurido associados

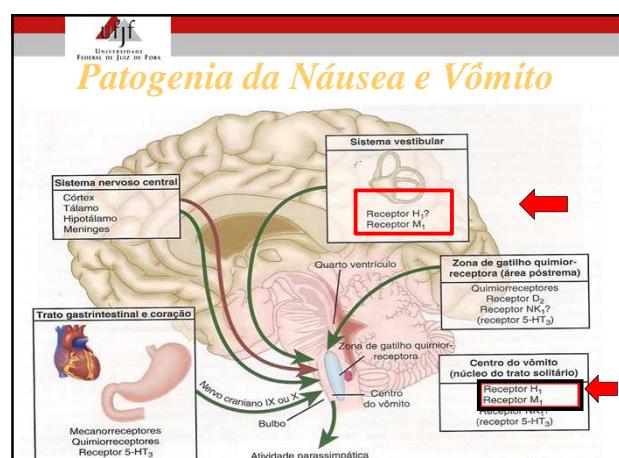


Shaker MS et al. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1082-1123

Anti-histamínicos - Usos Clínicos

Profilaxia e tratamento da cinetose

Náuseas e vômitos





Mensagem final

Histamina não apresenta uso clínico

Anti-histamínicos utilizados em processos alérgicos

Primeira e segunda geração

Sedação

Outros usos clínicos



Referências

BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. 1744 p.

Rang, H. P.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Henderson G. Rang & Dale. Farmacologia. 8ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016. 760 p.

Katzung, B.G; Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. 13ª edição. Porto Alegre. AMGH Editora Ltda, 2017. 1202 p.

BRUNTON, L.L.; Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 13ª ed, McGraw-Hill, 2019. (Disponível no SIGA como e-book).

FUCHS, F. WANNMACHER, L. farmacologia clínica e terapêutica. 5ª ed, Guanabara Koogan, 2017. (Disponível no SIGA como e-book).

SILVA, P. Farmacologia. 8ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2010. 1352 p. (Disponível no SIGA como e-book).