




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


Histamina e Anti-histamínicos

Prof. Herval de Lacerda Bonfante


 Universidade Federal de Juiz de Fora

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


 Universidade Federal de Juiz de Fora


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



 Universidade Federal de Juiz de Fora

Histamina e Importância

Patológica: processos alérgicos

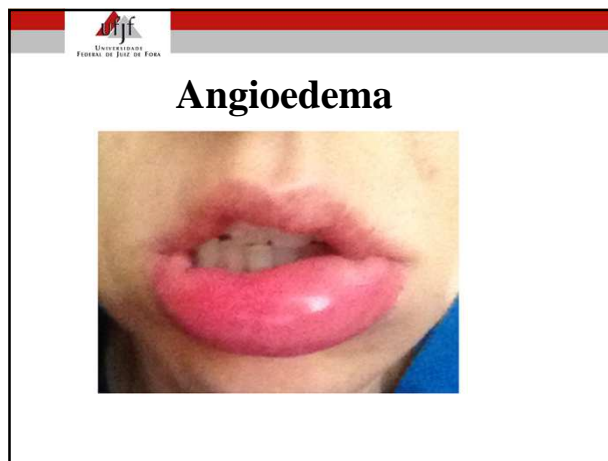
Reações de hipersensibilidade correspondem 10% das reações adversas a medicamentos.

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.

Histamina - Localização

Principal localização

Mastócitos e basófilos (grânulos de armazenamento)

↓

Processos alérgicos

Histamina - Localização

Outras localizações

SNC

↓

Atuação como neurotransmissor
Regulação do ciclo sono e vigília, aprendizagem e memória.

Histamina - Localização

Outras localizações

Mucosa gástrica

↓

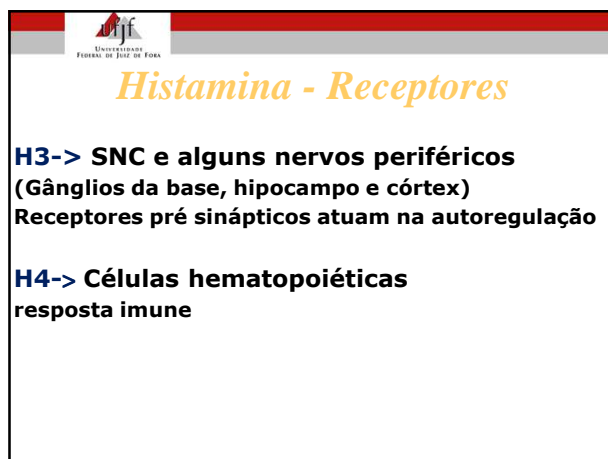
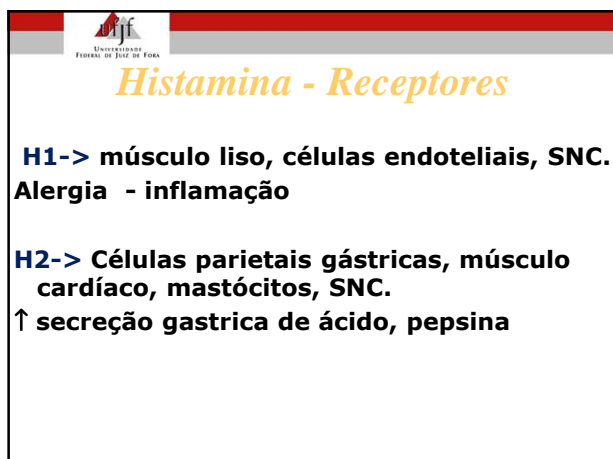
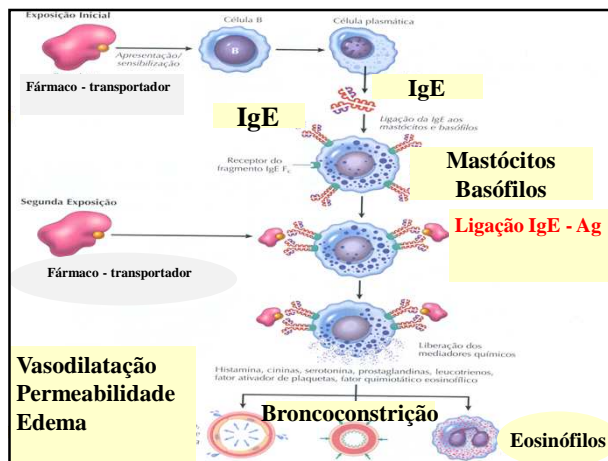
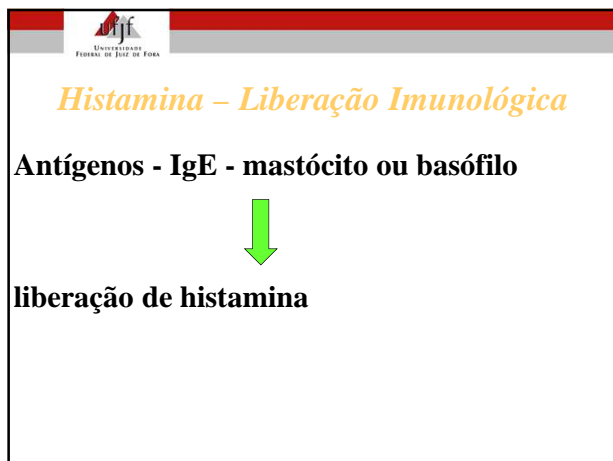
Secreção ácida pelas células parietais


Histamina e Liberação

liberação imunológica

Sensibilização prévia

Liberação sem sensibilização prévia
(morfina e contrastes radiológicos)






Histamina - Receptores


H1-> Antagonistas
Anti-histamínicos, antialérgicos

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



Histamina - Receptores

H3 e H4 -> Sem fármacos aprovados para uso clínico




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)



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

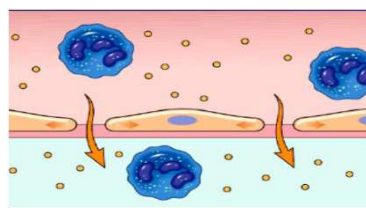
↑ GMP cíclico → relaxamento.



Histamina-Ações

Endotélio vascular

Contração e separação das células endoteliais.



Histamina-Ações

Músculo liso bronquiolar

Broncoconstrição (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

Broncoconstrição 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

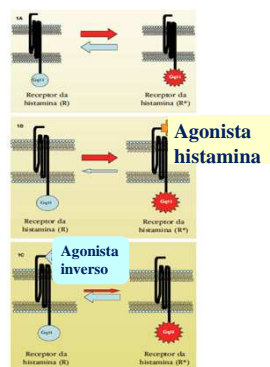


Anti-histamínicos

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.



Anti-histamínicos – Anti H1

Primeira geração

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

Antagonismo competitivo.

Outros efeitos.



Anti-histamínicos Classe e nome genérico

Etanolaminas: Dimenidrinato

Piperazinas: hidroxizina

Alquilaminas: Clorfeniramina

Fenotiazinas: Prometazina



Anti-histamínicos

Dimenidrinato: Dramin®

Hidroxizina: Hixizine®

Clorfeniramina: Polaramine®

Prometazina: Fenegan®



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 do Rio de Janeiro**

Anti-histamínicos

Efeitos Adversos

Restrição:

Trabalho com máquinas cortantes ou altura

Interação com depressores do SNC

 **Universidade Federal do Rio de Janeiro**


Anti-histamínicos

Efeitos Adversos

Ações de bloqueio de receptores colinérgicos (muscarínicos)

Retenção urinária, visão turva, taquicardia

***Bloqueio muscarínico é útil para cinetose**

 **Universidade Federal do Rio de Janeiro**


Anti-histamínicos

Efeitos Adversos

Ações bloqueadoras dos receptores adrenérgicos

Hipotensão ortostática

Taquicardia reflexa

 **Universidade Federal do Rio de Janeiro**

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 - cetozonazol e macrolídeos

 **Anti-histamínicos**
Classe e nome genérico

Piperazinas: Cetirizina, levocetirizina

Ftalazinonas: Azelastina

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


 **Anti-histamínicos**
Segunda Geração

Loratadina - Claritin®, Loralerg®, loramil®

Desloratadina - Desalex®


Levocetirizina - Zyxem®

Azelastina – Rino-Lastin®

 **Anti-histamínicos**
Segunda Geração
Metabólitos Ativos

Cetirizina (derivada da hidroxizina)
Zyrtec®

Fexofenadina (derivada da terfenadina)
Allegra®

 **Anti-histamínicos**

Segunda geração e efeitos adversos

Bem tolerados

Ausência ou menor sedação

Ausência de efeitos antimuscarínicos

UFJF
Universidade
Federal de Juiz de Fora

Anti-histamínicos - Usos Clínicos

Doenças alérgicas

Rinite

Urticária

Conjuntivite

***Prurido**

A close-up photograph of a person's arm, specifically the forearm and elbow area, showing a severe allergic skin reaction. The skin is covered with numerous large, raised, red, and inflamed areas, characteristic of urticaria (hives). The lesions are irregular in shape and size, with some areas appearing more intensely red and swollen than others. The background is dark, making the red skin lesions stand out.

Universidade
Federal do Rio de Janeiro


Anti-histamínicos - Usos Clínicos

Choque Anafilático

Tratamento adjuvante

Principal fármaco: adrenalina -IM

Urticária e prurido associados

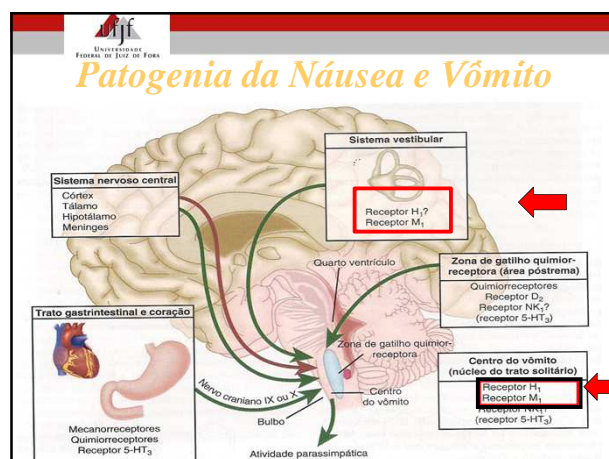


Shaker MS et al. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1082-1123

Anti-histamínicos - Usos Clínicos

Profilaia 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).