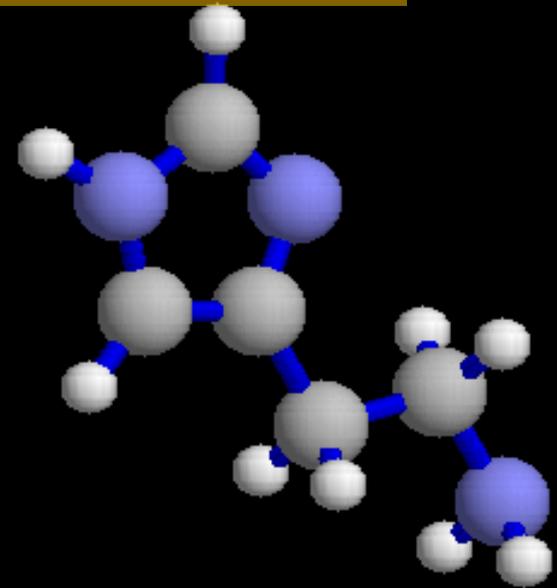


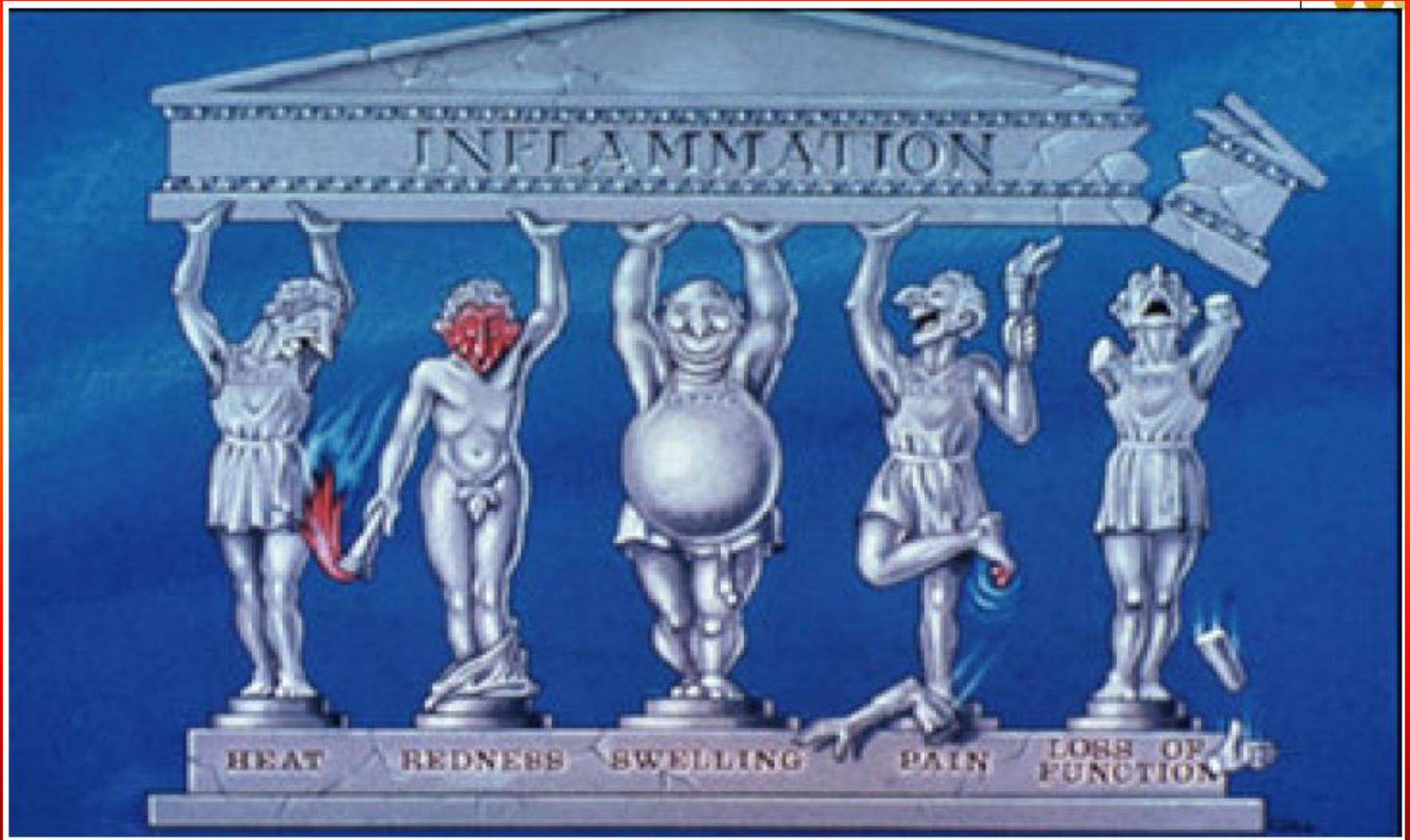
Histamina e anti-histamínicos



Prof. Marcelo Cossenza, PhD.

- ABF.
- Departamento de Fisiologia e Farmacologia- Instituto Biomédico-UFF.
- Programa de Neurociências UFF

Processo Inflamatório/Inflamação



Tipos de processos inflamatórios:

FASES:

- Aguda
 - Resposta Imune
 - Crônica
- Inata
- Adaptativa

● Agudo

- Ocorre por um prazo máximo de 15 dias.
- Aumento de leucócitos: Neutrofilia.

● Crônico

- Ocorre por um período superior a 15 dias.
- Aumento de linfócitos e monócitos.

OBS: Exceções

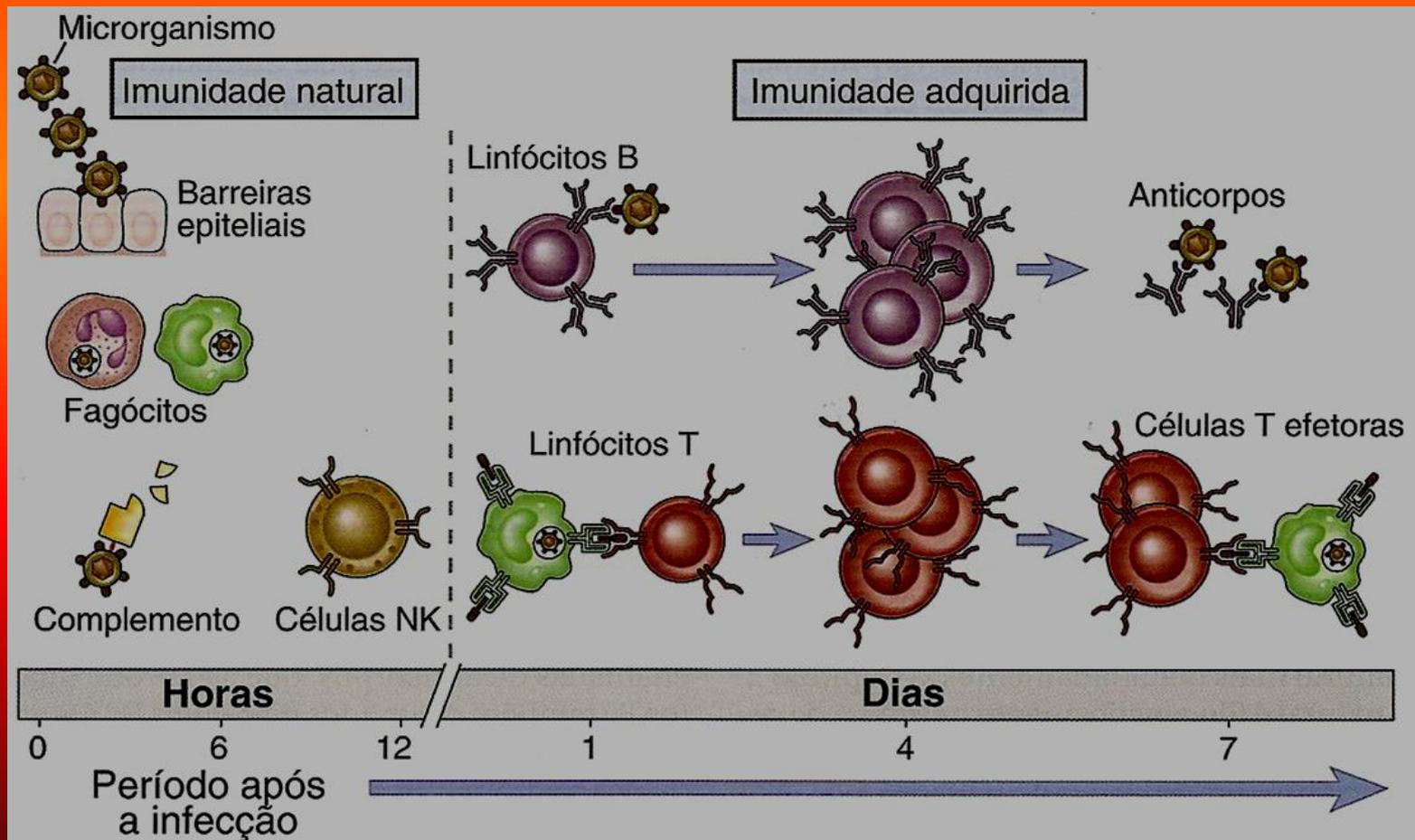
ASMA – Doença alérgica: Predomínio de eosinófilos e basófilos.
INFECÇÃO PARASTÁRIA – Predomínio de eosinófilos.

Imunidade e Inflamação

IMUNIDADE INATA OU INESPECÍFICA

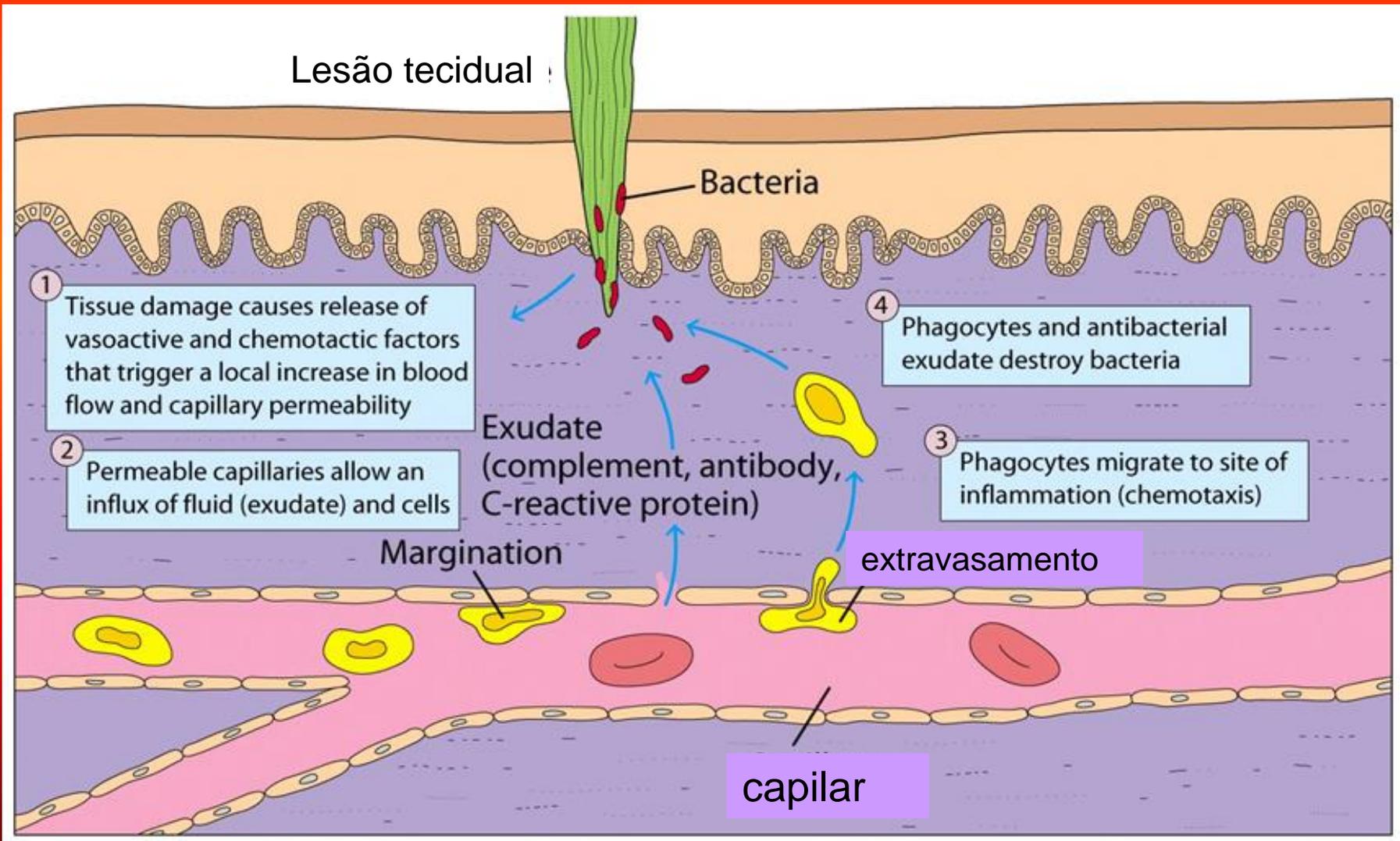
X

IMUNIDADE ADAPTATIVA OU ESPECÍFICA

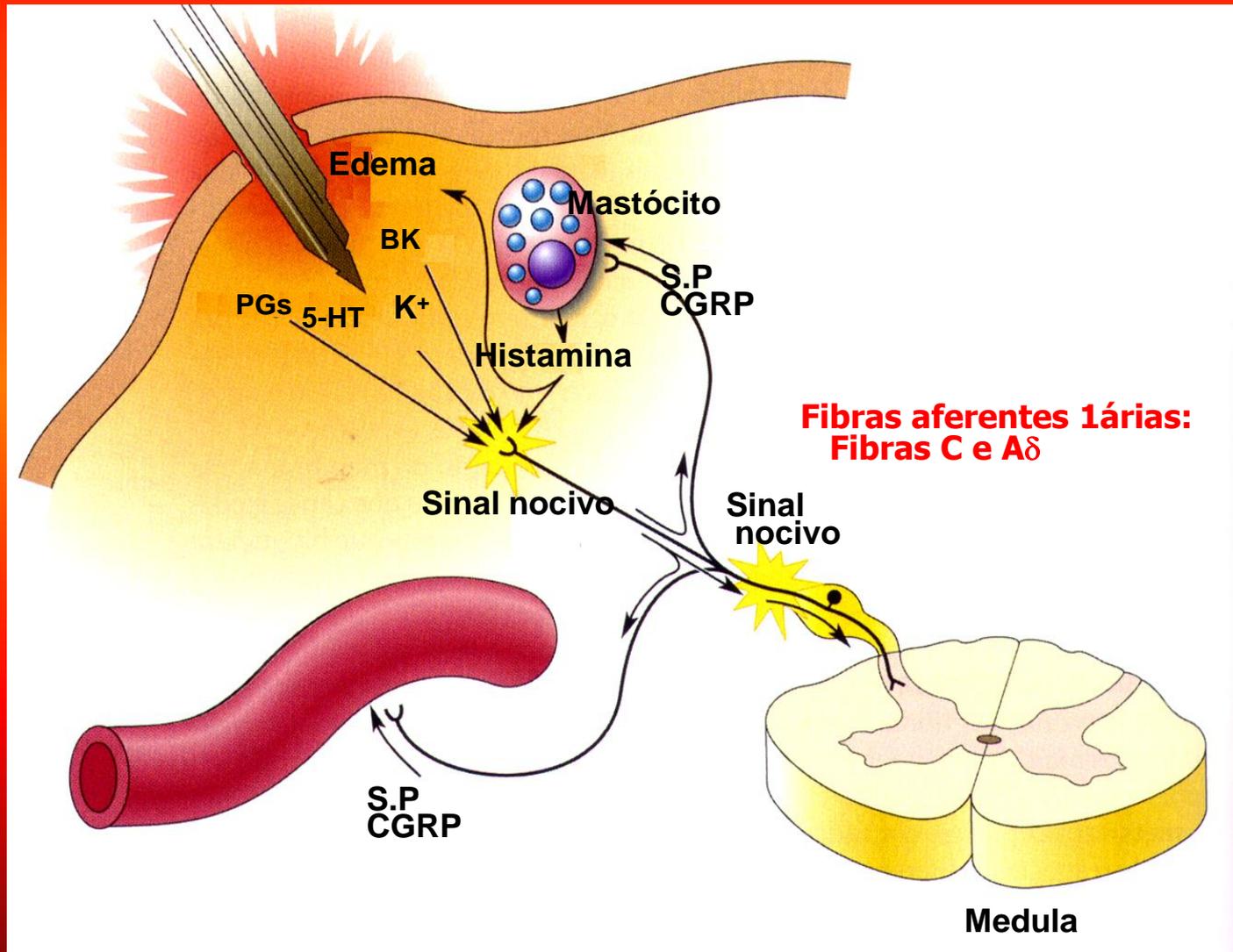


Imunidade e Inflamação

INFLAMAÇÃO – DOR, CALOR, RUBOR e EDEMA



Resposta Inata, Mediadores Celulares e Químicos



Mediadores Químicos da Inflamação:

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS:

- **Aminas vasoativas :**
HISTAMINA e SEROTONINA
- **Derivados do Ácido Araquidônico:**
PROSTAGLANDINAS, LEUCOTRIENOS, TROMBOXANOS e PAF
- **Sistema Complemento**

- **Sistema das Cininas:**
Bradicinina
- **Peptídeos:**
SUBSTÂNCIA P e PEPTÍDIO RELACIONADO AO GEN DA CALCITONINA
- **Citocinas:**
INTERLEUCINAS 1, 2, 3, 6, 8, TNF- α , TNF- β , INTERFERON...
- **Neurotransmissores:**
GLUTAMATO
- **Óxido Nítrico:**
NO
- **Radicais Livres:**
ÂNION SUPERÓXIDO, PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO E RADICAL HIDROXILA

Mediadores Químicos da Inflamação:

Mediador	Vasodilatação	Permeabilidade vascular	Quimiotaxia	Dor
Histamina	++	↑↑↑	+	-
Serotonina	+/-	↑	-	-
Bradicinina	+++	↑	-	+++
Prostaglandinas	+++	↑	+++	+
Leucotrienos	-	↑↑↑	+++	-

Mediador

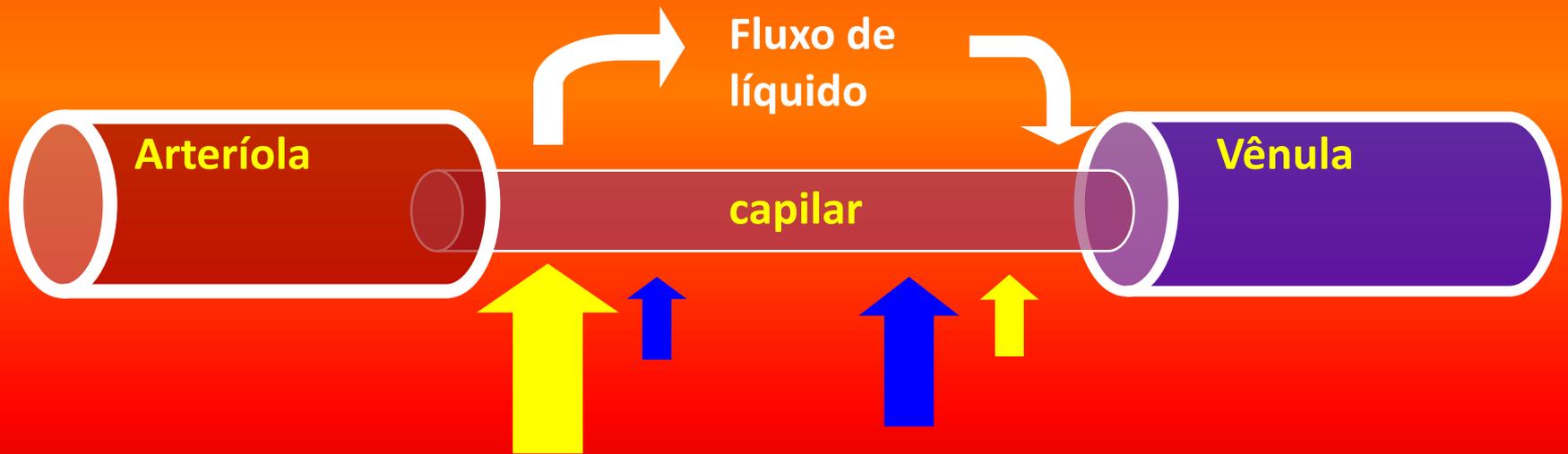
Fontes

Efeitos primários

Interleucinas 1, 2 e 3	Macrófagos, linfócitos T	Ativação de linfócitos, produção de PGs
TNF α	Macrófagos	Produção de PGs
Interferons	Macrófagos, células endoteliais, linfócitos T	Vários
PDGF	Macrófagos, plaquetas células endoteliais, fibroblastos,	Quimiotaxia e proliferação

Fenômenos Vasculares Envolvidos no Processo Inflamatório

FUNÇÃO CAPILAR: TRANSUDAÇÃO



P. hidrostática



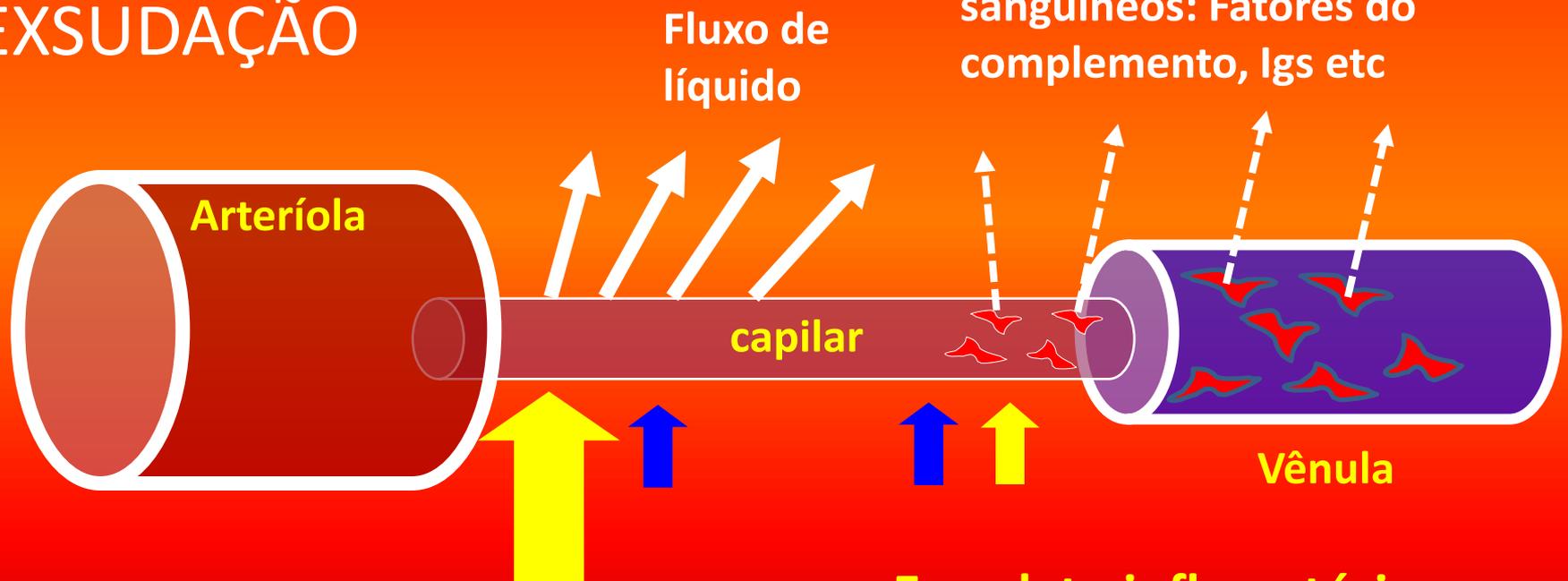
P. Osmótica



Interstício sempre com
presença de líquidos

Fenômenos Vasculares Envolvidos no Processo Inflamatório

FUNÇÃO CAPILAR: EXSUDAÇÃO



P. hidrostática



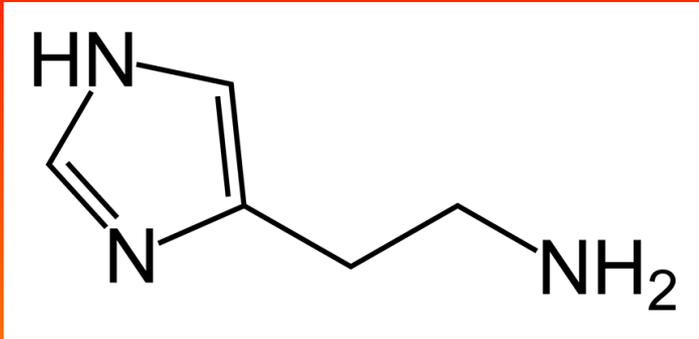
P. Osmótica



Exsudato inflamatório:

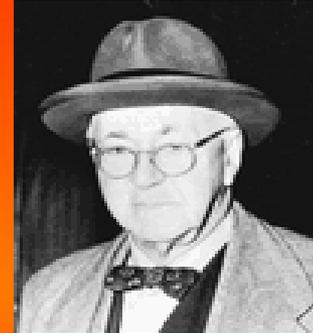
**Edema e posteriormente
diapedese celular.**

HISTAMINA



“Histos”:

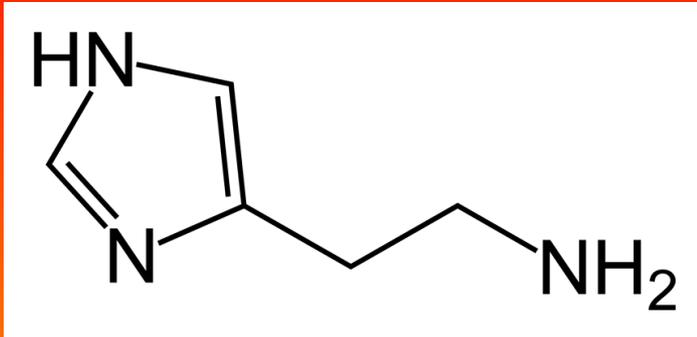
Tecido, amina mais abundante nos tecidos



Sir Henry Dale,
discovered histamine

- Foi o primeiro autacóide descoberto.
- Atua em reações inflamatórias e anafiláticas.
- Está envolvida em uma série de fenômenos fisiopatológicos observados após a ocorrência de lesão tecidual.
- Maioria dos tecidos possui grandes [Histamina]: Pele, pulmão, TGI.
- Sangue possui baixas [Histamina]. Apenas nos basófilos a [Histamina] é alta.

HISTAMINA



“Histos”:

Tecido, amina mais abundante nos tecidos

Localização:

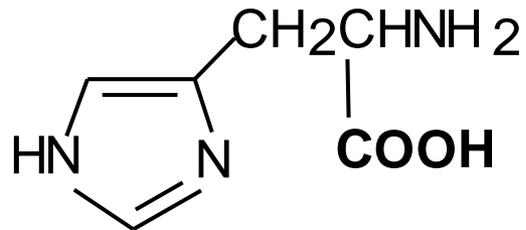
- a) Células de defesa: Mastócitos e Basófilos.
 - Vasos (endotélio e vasculatura): Controle local da microcirculação .
 - Músculos lisos: Brônquios (contração), intestino (contrações peristálticas).
- b) Células da mucosa gástrica: Secretagogo de HCl.
- c) Neurônios:
 - SNC: Neurotransmissão.
 - Nocicepção: fibras C (dor, prurido, tosse).



Sir Henry Dale,
discovered histamine

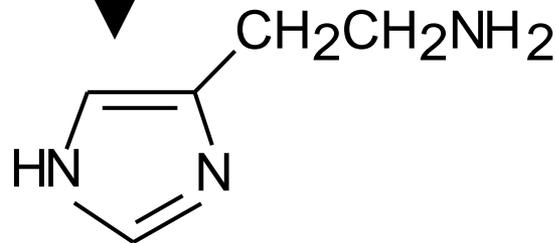
Síntese

HISTIDINA



CO₂

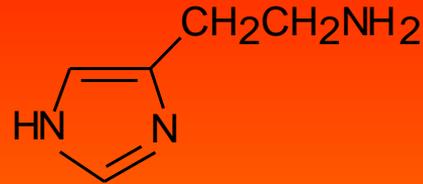
**HISTIDINA
DESCARBOXILASE**



HISTAMINA

Degradação

HISTAMINA



N-METILTRANSFERASE

DIAMINAOXIDASE



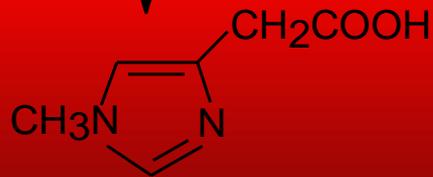
N-METILHISTAMINA



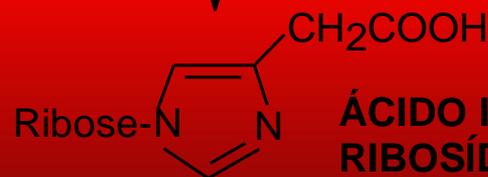
ÁCIDO IMIDAZOLACÉTICO

MAOB

RIBOSE

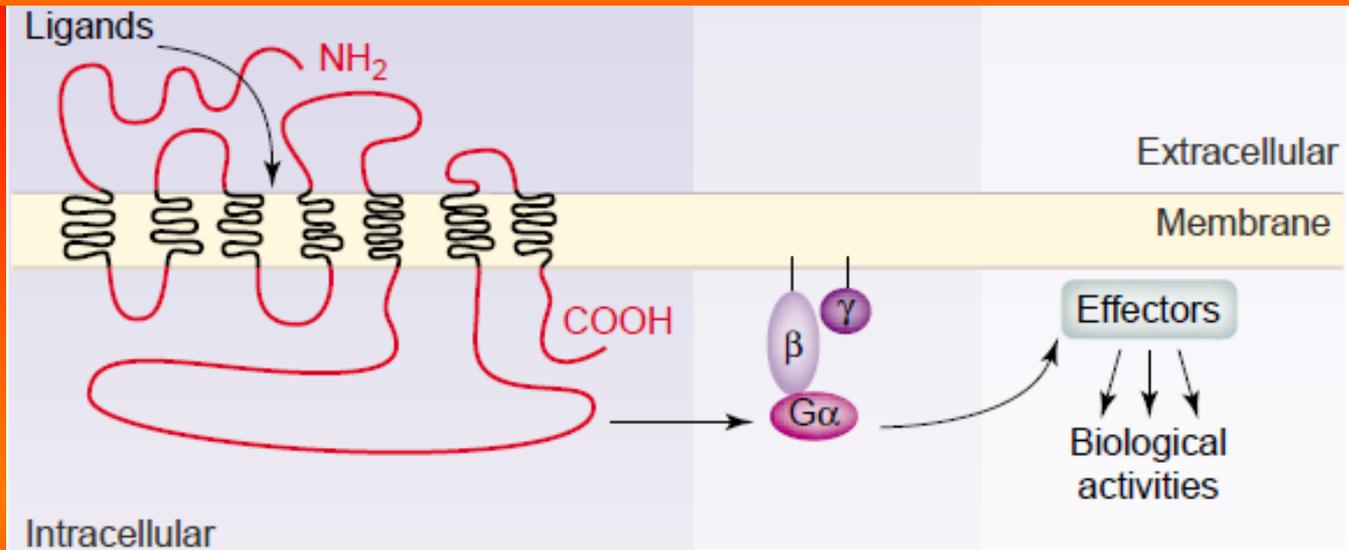


ÁCIDO N-METILIMIDAZOLACÉTICO



**ÁCIDO IMIDAZOLACÉTICO
RIBOSÍDEO**

Receptores Histaminérgicos



Histamine receptors	Heterotrimeric G proteins	Main effectors
H ₁	G α_q	PLC, Ca ²⁺ , NOS, cGMP, PLA2
H ₂	G α_s + other GTP-dependent mechanisms	cAMP, PLC, Ca ²⁺ , c-fos
H ₃	G $\alpha_{i/o}$	Inhibition of cAMP accumulation, Ca ²⁺ , MAPK
H ₄	G $\alpha_{i/o}$	Inhibition of cAMP (less than H ₃), MAPK

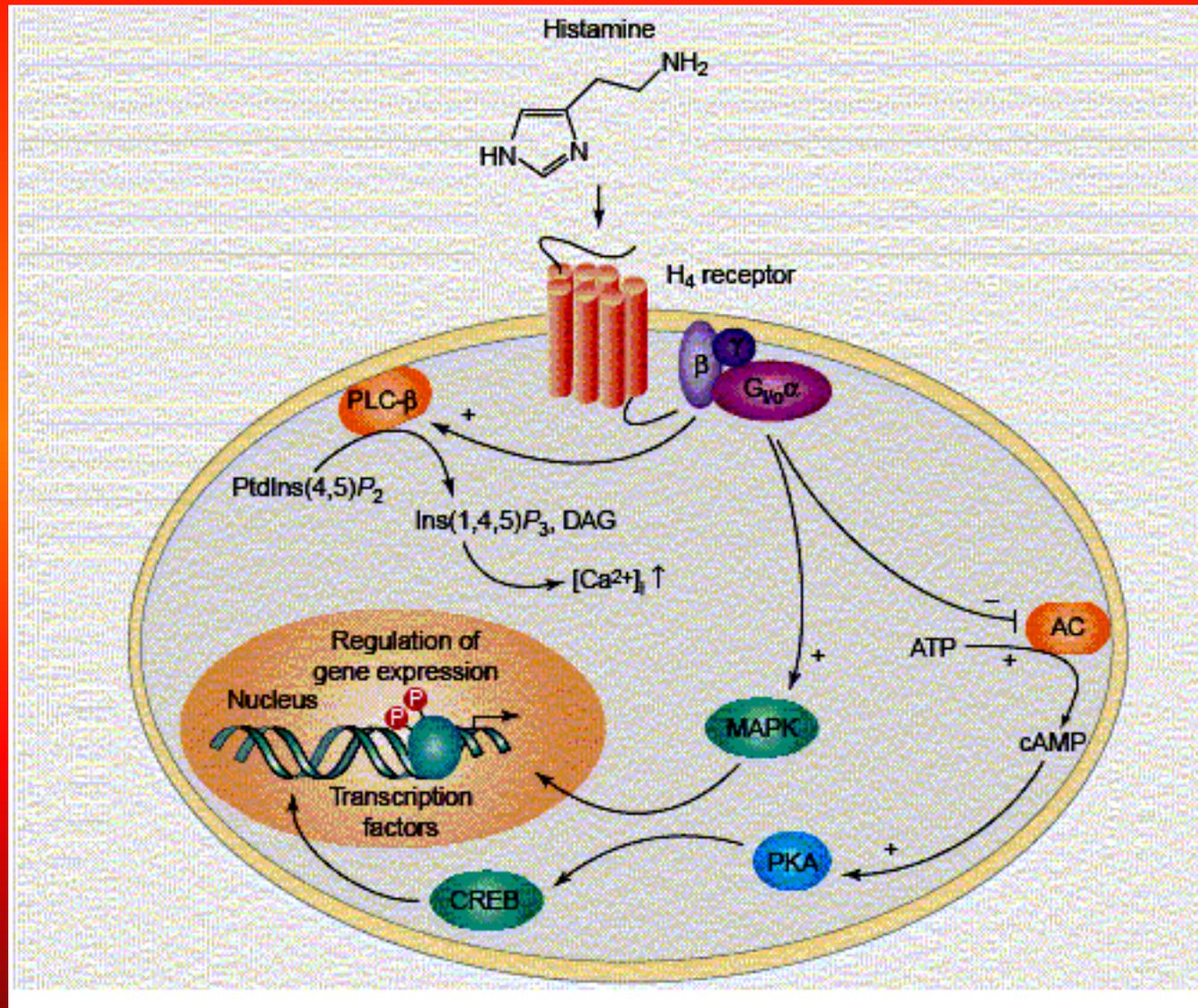
Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis

Elke Schneider, Malvyne Rolli-Derkinderen, Michel Arock and Michel Dy

TRENDS in Immunology Vol.23 No.5 May 2002

TRENDS in Immunology

Receptores Histaminérgicos



The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines

Receptores Histaminérgicos

Table 1 | Comparison of different histamine receptors*

Characteristic	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
Best characterized function	Acute allergic reactions	Gastric acid secretion	Neurotransmitter modulation	Immunomodulator
G-protein coupling	Gα _q	Gα _s	Gα _{i/o}	Gα _{i/o}
Major signalling pathway	Increases in Ca ²⁺	Increases in cAMP	Inhibition of cAMP	Increases in Ca ²⁺
Histamine pK _i	4.2	4.3	7.8	8.1
Diphenhydramine pK _i	7.9	>10,000 [‡]	<5	<5
Loratadine pK _i	6.8	ND	ND	<5
Cetirizine pK _i	8.0	ND	ND	<5
Fexofenadine pK _i	8.3	ND	ND	<5
Ranitidine pK _i	<4	7.1	<5	<5
Cimetidine pK _i	<5	6.2	<5 [§]	<5
Thioperamide pK _i	<5	<4	7.3	7.2
JNJ 7777120 pK _i	<5	>4.5	5.3	8.4

*All pK_i values (negative log of the apparent dissociation constant) are from REF. 39 except where noted. [‡]From REF. 195. [§]From REF. 34. cAMP, cyclic AMP; ND, not determined.

The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines

Robin L. Thurmond*, Erwin W. Gelfand[†] and Paul J. Dunford
 NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY
 VOLUME 7 | JANUARY 2008

Agonistas vs. Antagonistas

Table 1. The main agonists and antagonists of histamine receptors

Property	Histamine receptors			
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
Gene localization	Chromosome 3	Chromosome 5	Chromosome 20	Chromosome 18
Proteins	487 aa, 50 kDa	359 aa, 40 kDa	445 aa	390 aa
Agonists	2-Methylhistamine, Histaprodifen	Dimaprit, Impromidine, Anthamine	R- α -methylhistamine, Imetit, Immepip	Clobenpropit ^a , Imetit ^a , Clozapine ^a
Antagonists	Pyrilamine, Diphenhydramine, Ceterizine	Burinamide, Cimetidine, Ranitidine, Tiotidine, Famotidine, Metiamide	Thioperamide, Clobenpropit	Thioperamide ^a

^aThese ligands have not yet been classified pharmacologically as agonists, antagonists or 'inverse agonists'.

Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis

Elke Schneider, Malvyne Rolli-Derkinderen, Michel Arock and Michel Dy

TRENDS in Immunology Vol.23 No.5 May 2002

Agonistas vs. Antagonistas

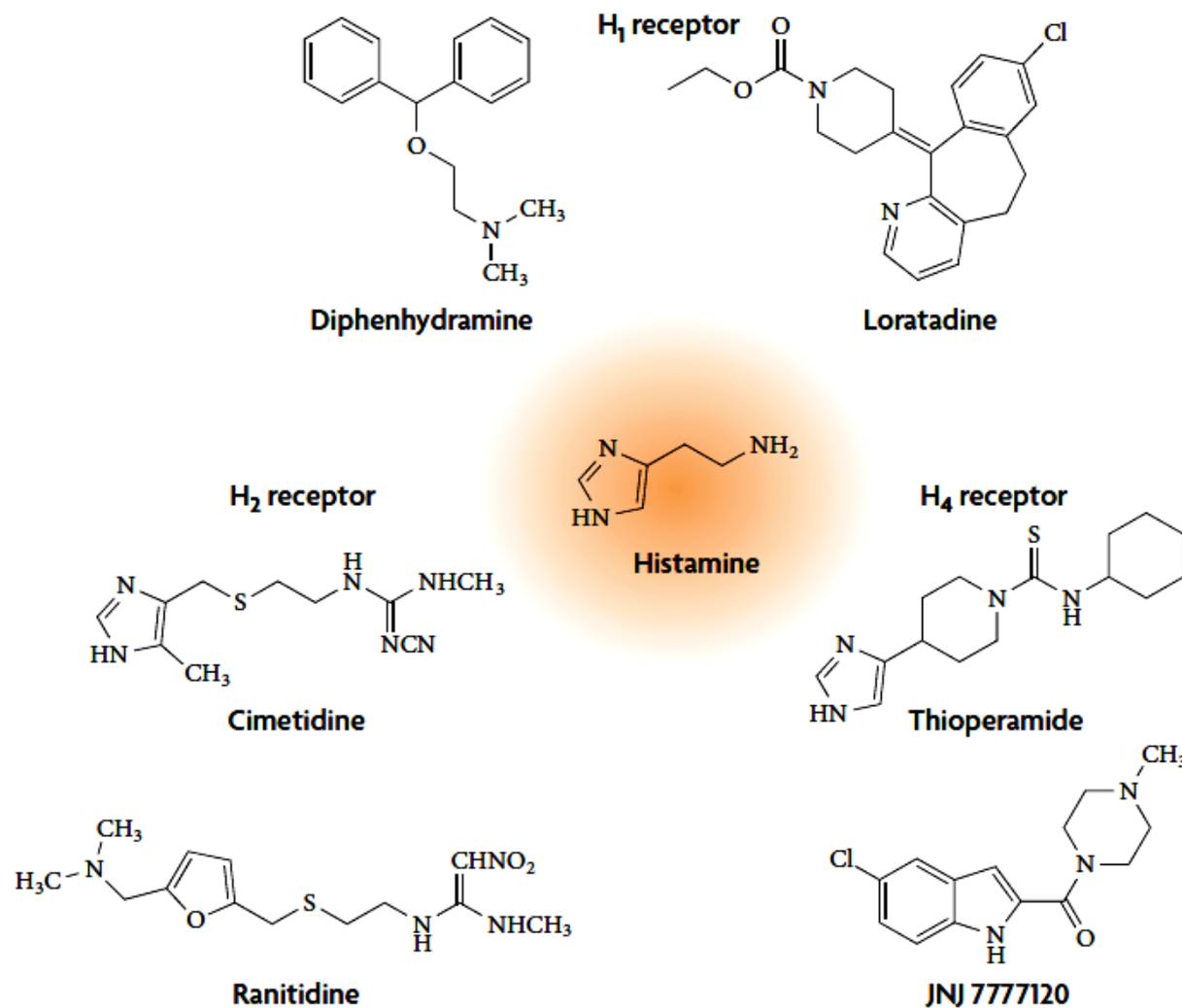


Figure 2 | Representative histamine receptor ligands.

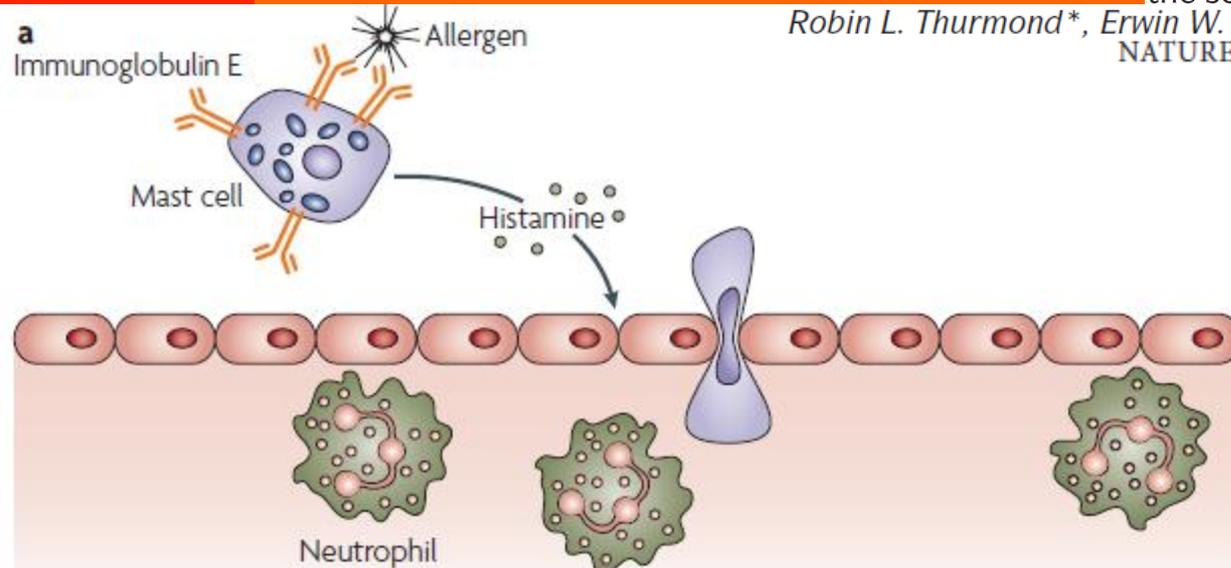
The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines
Robin L. Thurmond*, Erwin W. Gelfand[†] and Paul J. Dunford
NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY
VOLUME 7 | JANUARY 2008

Robin L. Thurmond*, Erwin W. Gelfand[†] and Paul J. Dunford

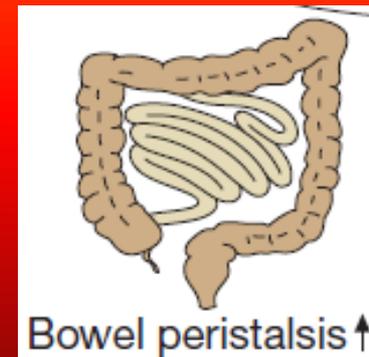
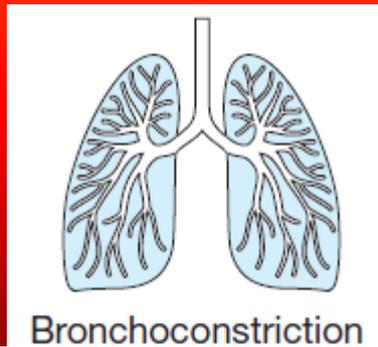
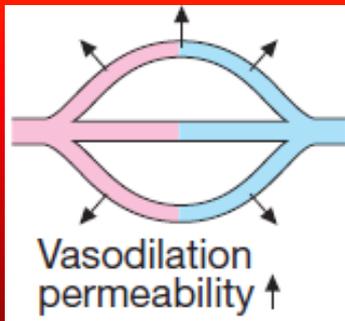
Efeitos Farmacológicos da Histamina

HISTAMINA

The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines
Robin L. Thurmond*, Erwin W. Gelfand[†] and Paul J. Dunford
NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY
VOLUME 7 | JANUARY 2008



a) Histamina é largamente conhecida como um dos principais mediadores da inflamação (Thurmond et al. 2008)



Vasos (endotélio e vasculatura): Controle local da microcirculação .
Músculos lisos: Brônquios (contração), intestino (contrações peristálticas).

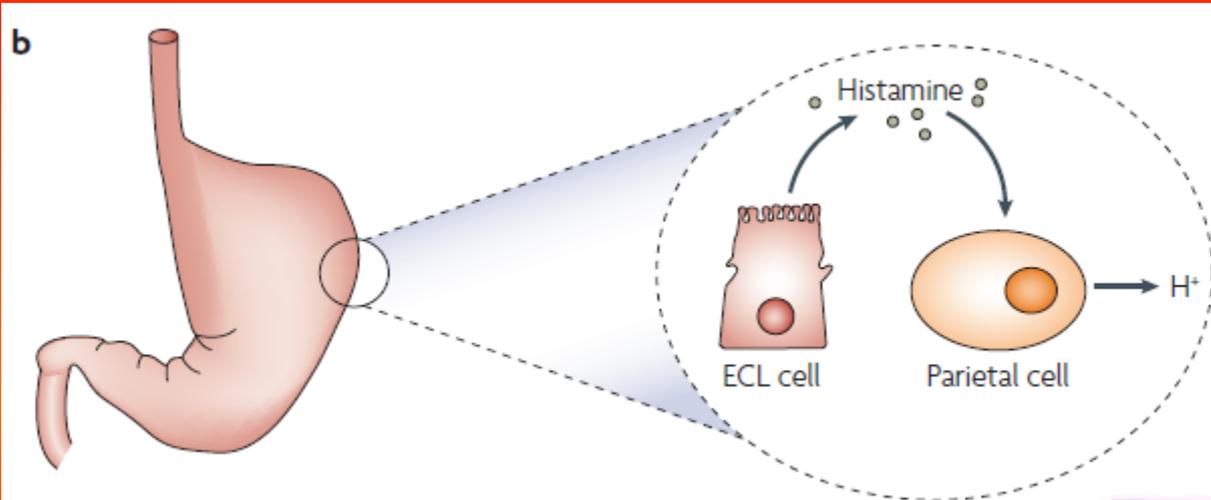
HISTAMINA

The role of histamine H_1 and H_4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines

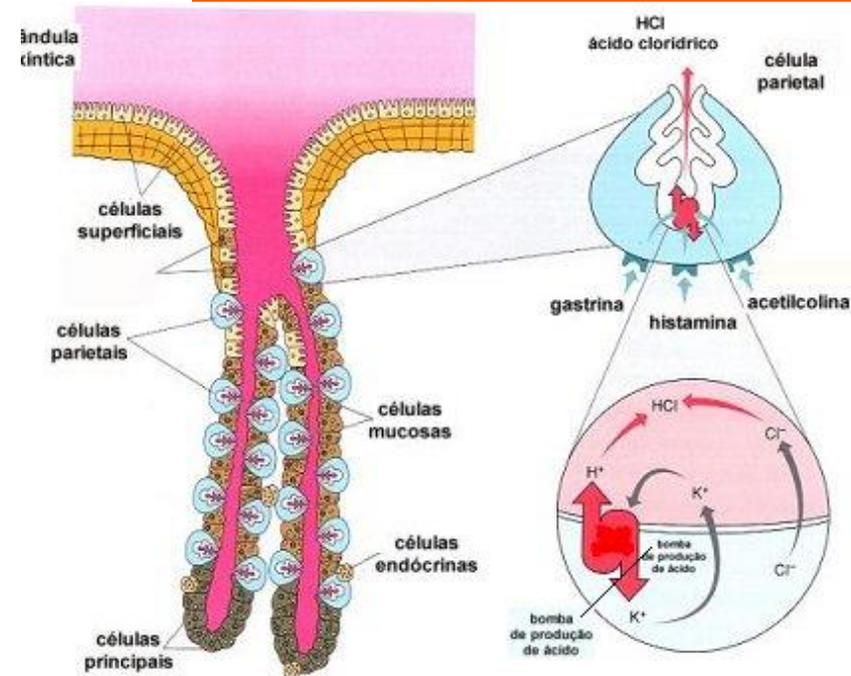
Robin L. Thurmond*, Erwin W. Gelfand[†] and Paul J. Dunford

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

VOLUME 7 | JANUARY 2008



b) Histamina também é liberada no estômago pelas “enterochromaffin-like cells (ECL)”, onde atua nas células parietais para aumentar a secreção ácida. (Thurmond et al. 2008)



HISTAMINA

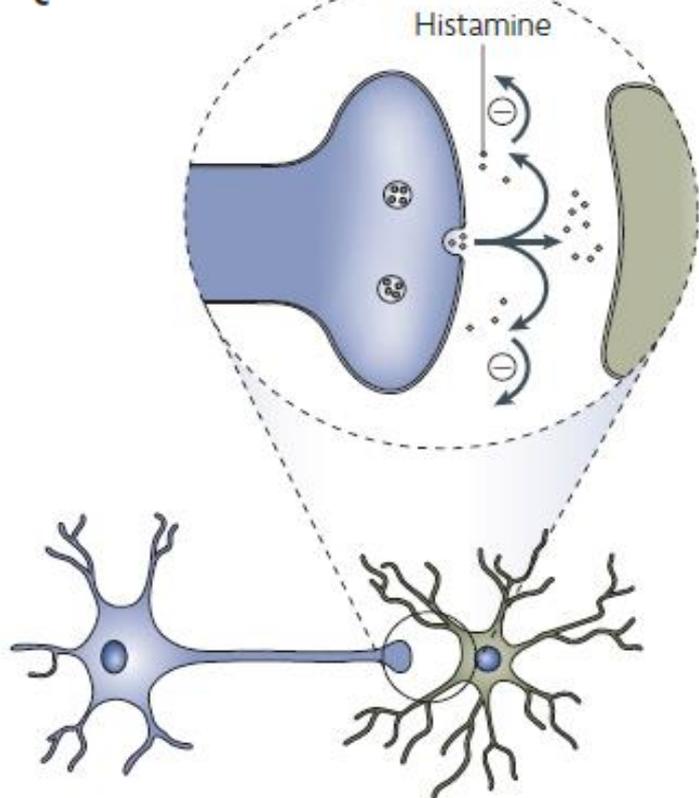
The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines

Robin L. Thurmond*, Erwin W. Gelfand[†] and Paul J. Dunford

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

VOLUME 7 | JANUARY 2008

c

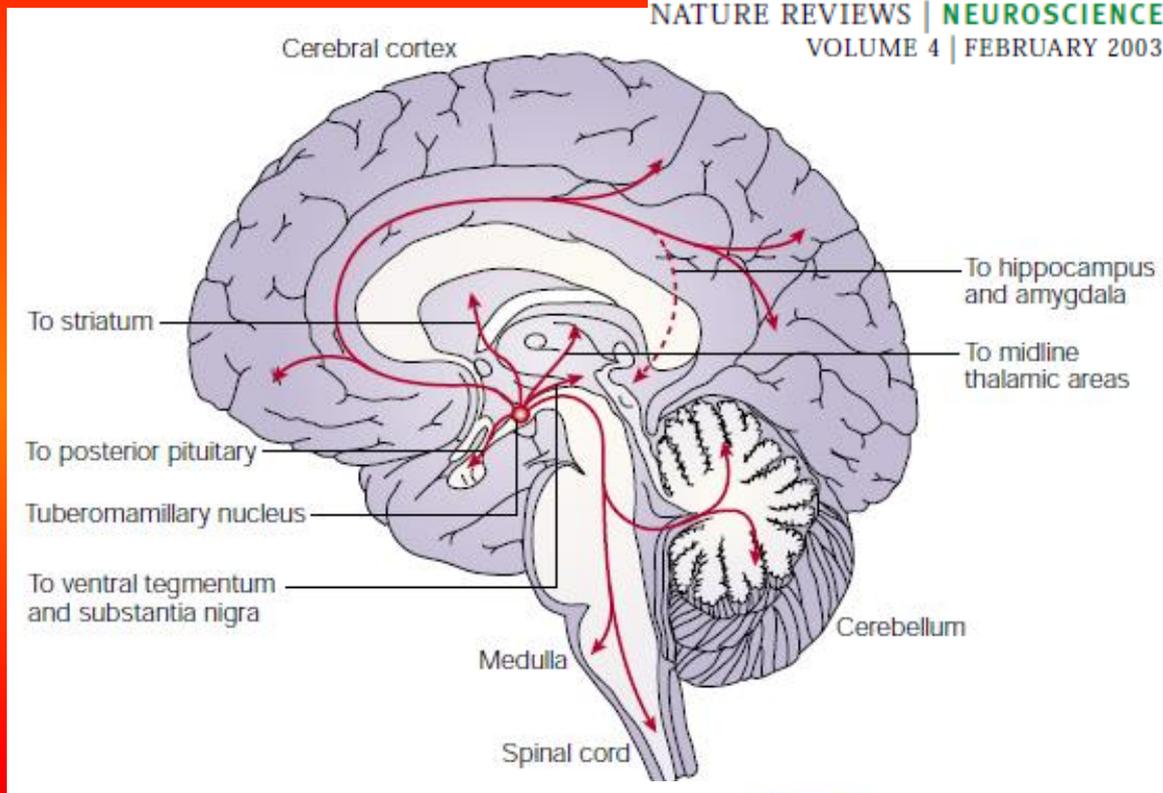


THE ROLE OF HISTAMINE AND THE TUBEROMAMILLARY NUCLEUS IN THE NERVOUS SYSTEM

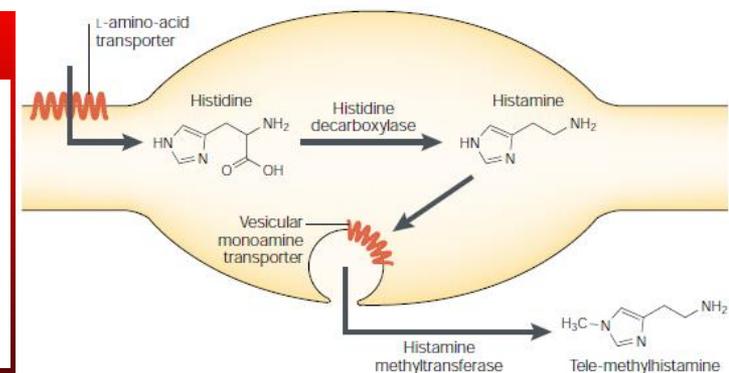
Helmut Haas* and Pertti Panula[†]

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE

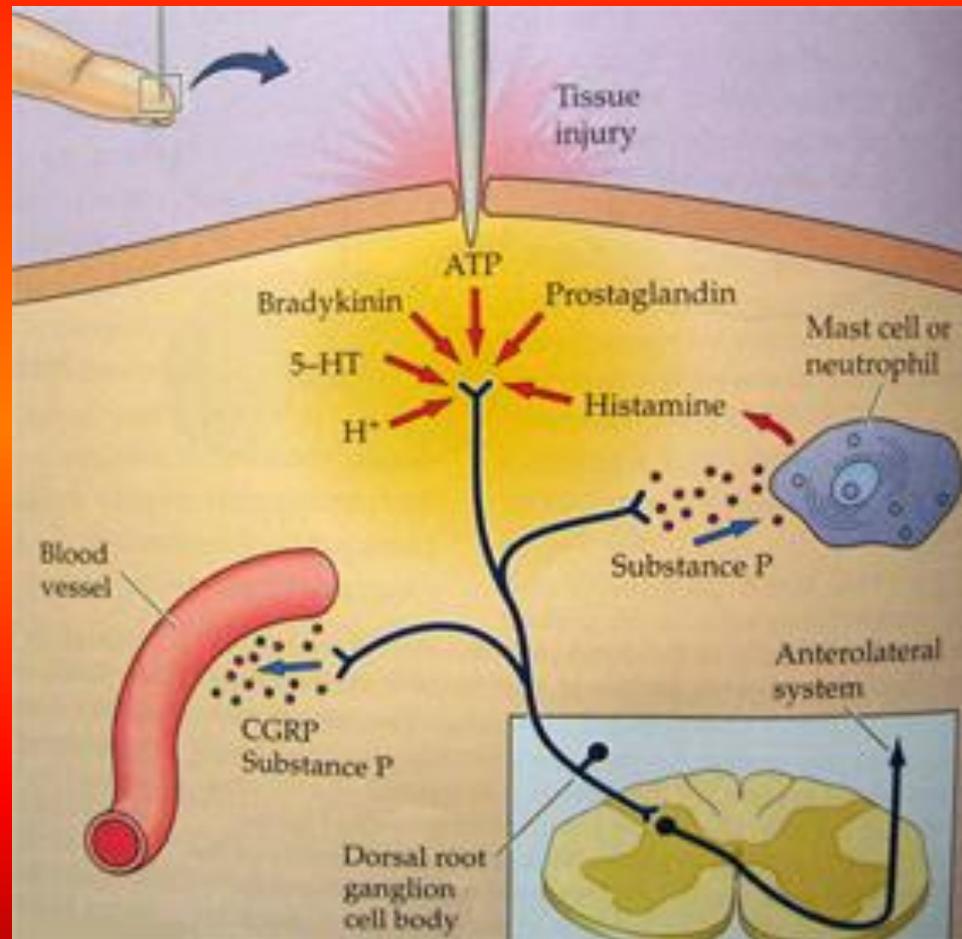
VOLUME 4 | FEBRUARY 2003



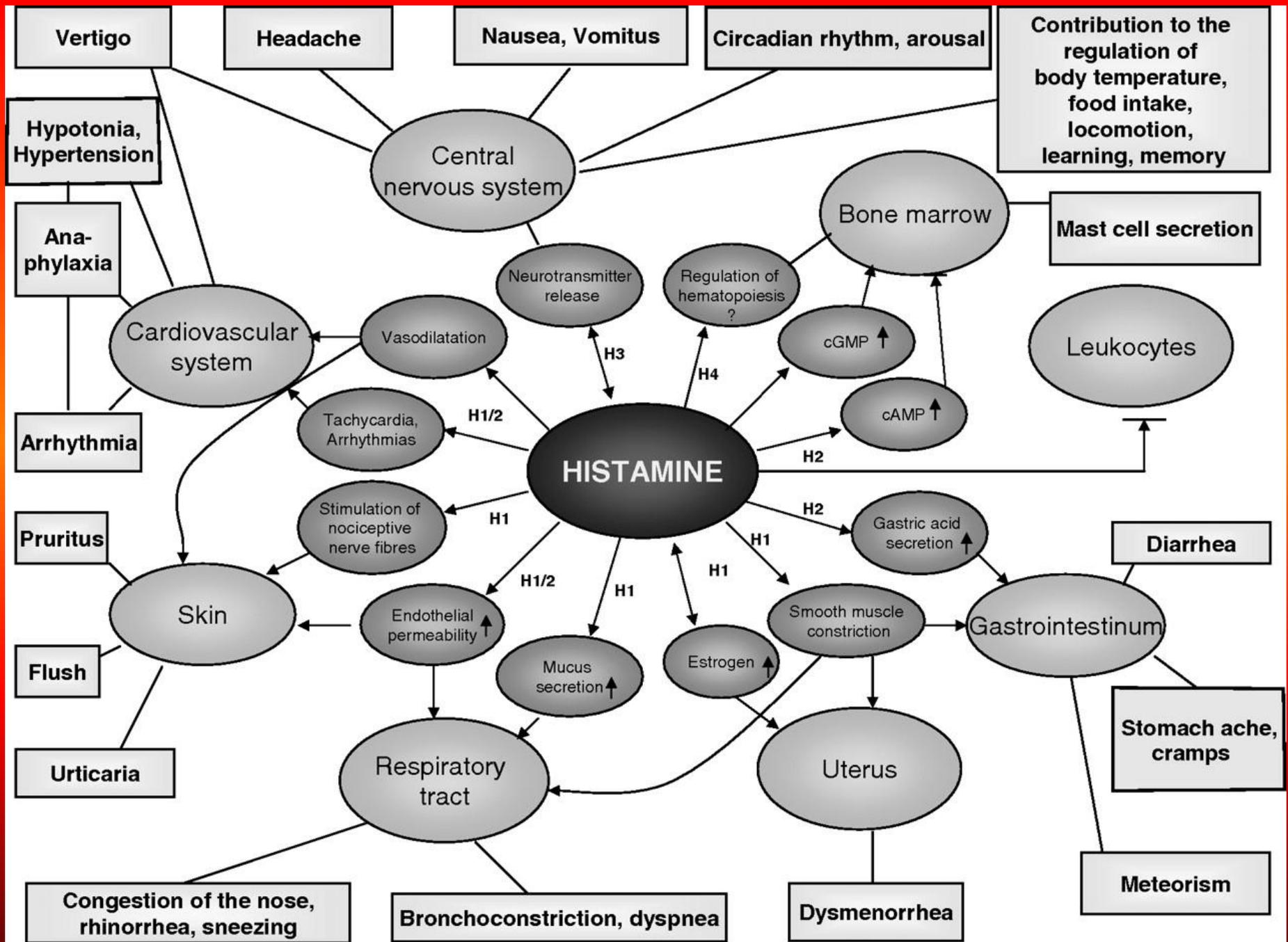
c) Histamina é estocada em vesículas neuronais e pode ser liberada atuando como neurotransmissor no sistema nervoso central e periférico (Thurmond et al. 2008). Sua captação vesicular é mediada pelo VMAT2. Em torno de 64.000 neurônios que produzem histamina, estão localizados no núcleo túberomamilar, que inerva todas as principais áreas do cérebro, cerebêlo, pituitaria posterior e medula espinal (Haas e Panula 2003)

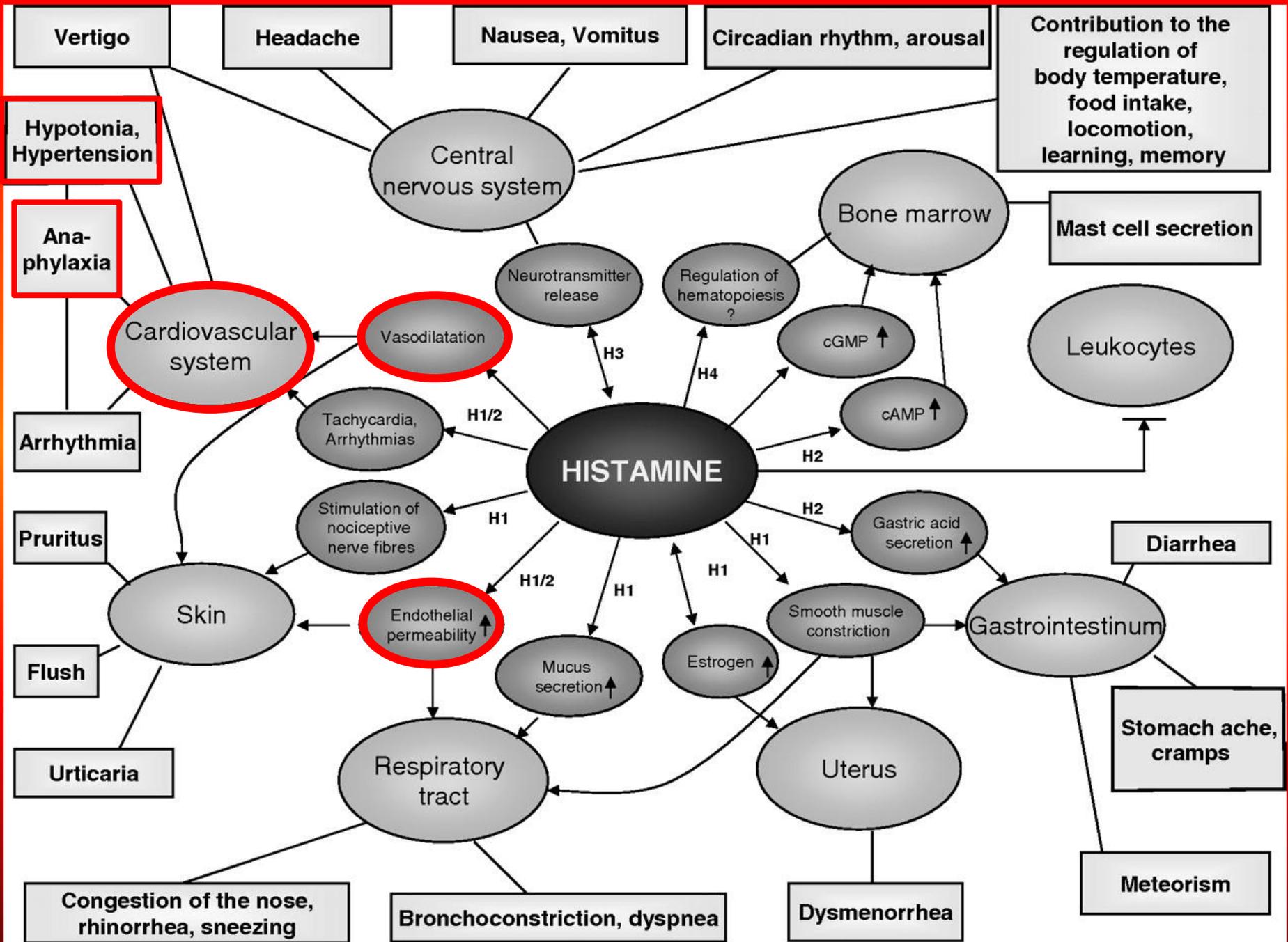


HISTAMINA

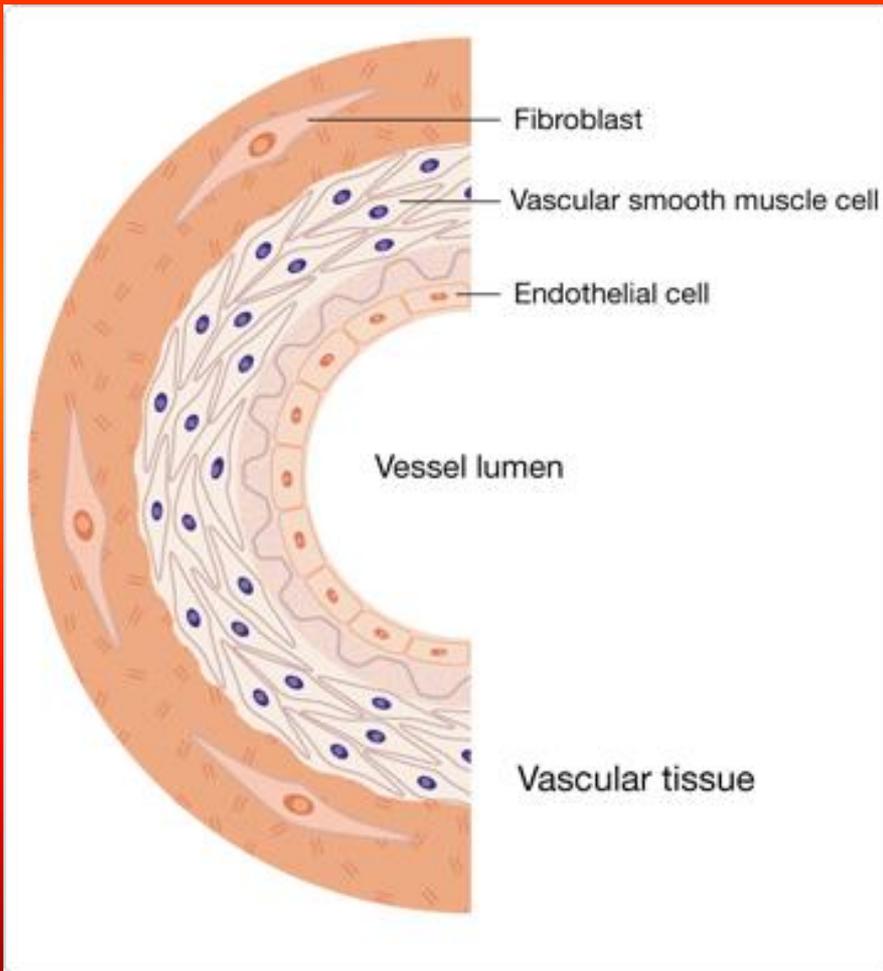


c) Histamina despolariza as fibras C nociceptivas que enviam potenciais de ação para o processamento central da dor, prurido ou indução da tosse.





Efeitos vasculares



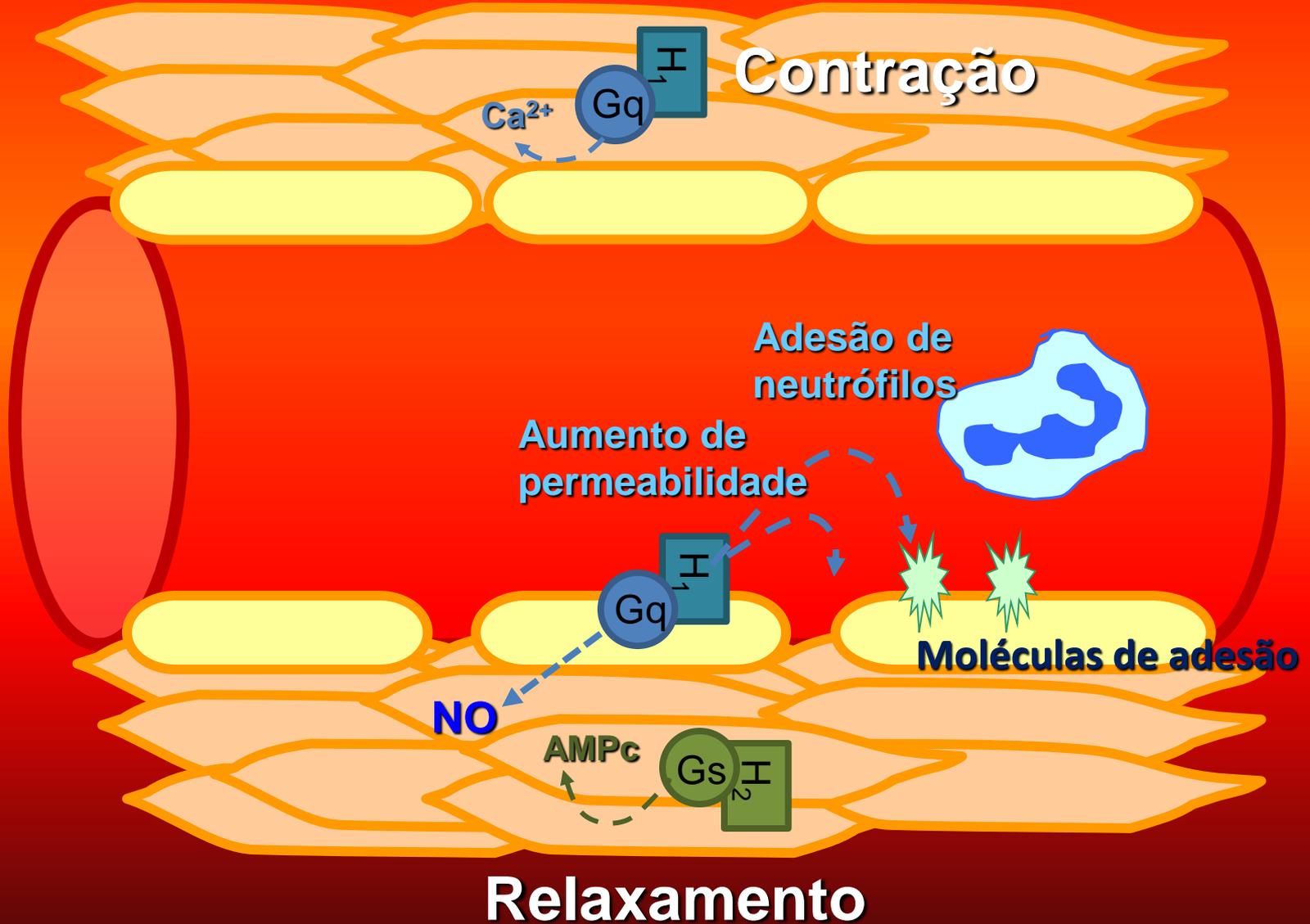
H₁: Vasoconstricção, quando é expresso no músculo liso, e **Vasodilatação** quando é expresso no endotélio vascular

H₂: Vasodilatação.

Vasos de pequeno calibre dilatam e vasos de grande calibre sofrem constricção.

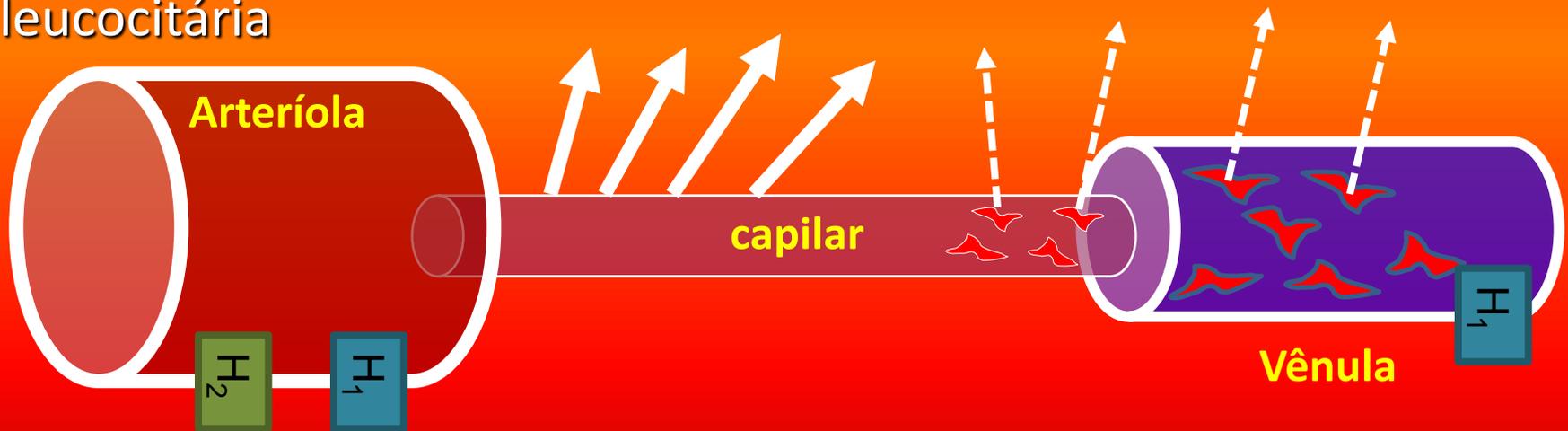
O efeito geral é de queda da RVS

Efeitos vasculares



Efeitos vasculares

- **Vasodilatação:** Através do endotélio e vasulatura.
- **Edema:** Aumento permeabilidade vascular.
- **Quimiotaxia:** Indução de P-selectinas, ICAM-1 e adesão leucocitária

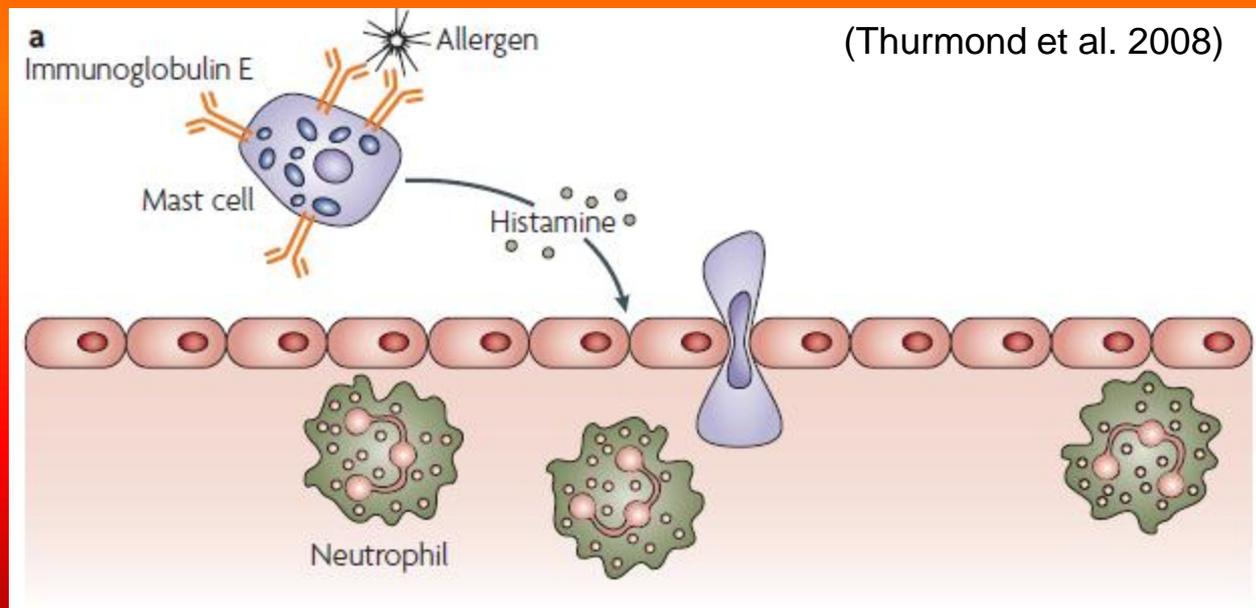


H₁: Maior afinidade pela Histamina. Dilatação via NO: Rápida e de curta duração.

H₂ : Menor afinidade. Presente na vasculatura de vasos de pequeno calibre: Relaxamento via AMPc: Lento e de longa duração.

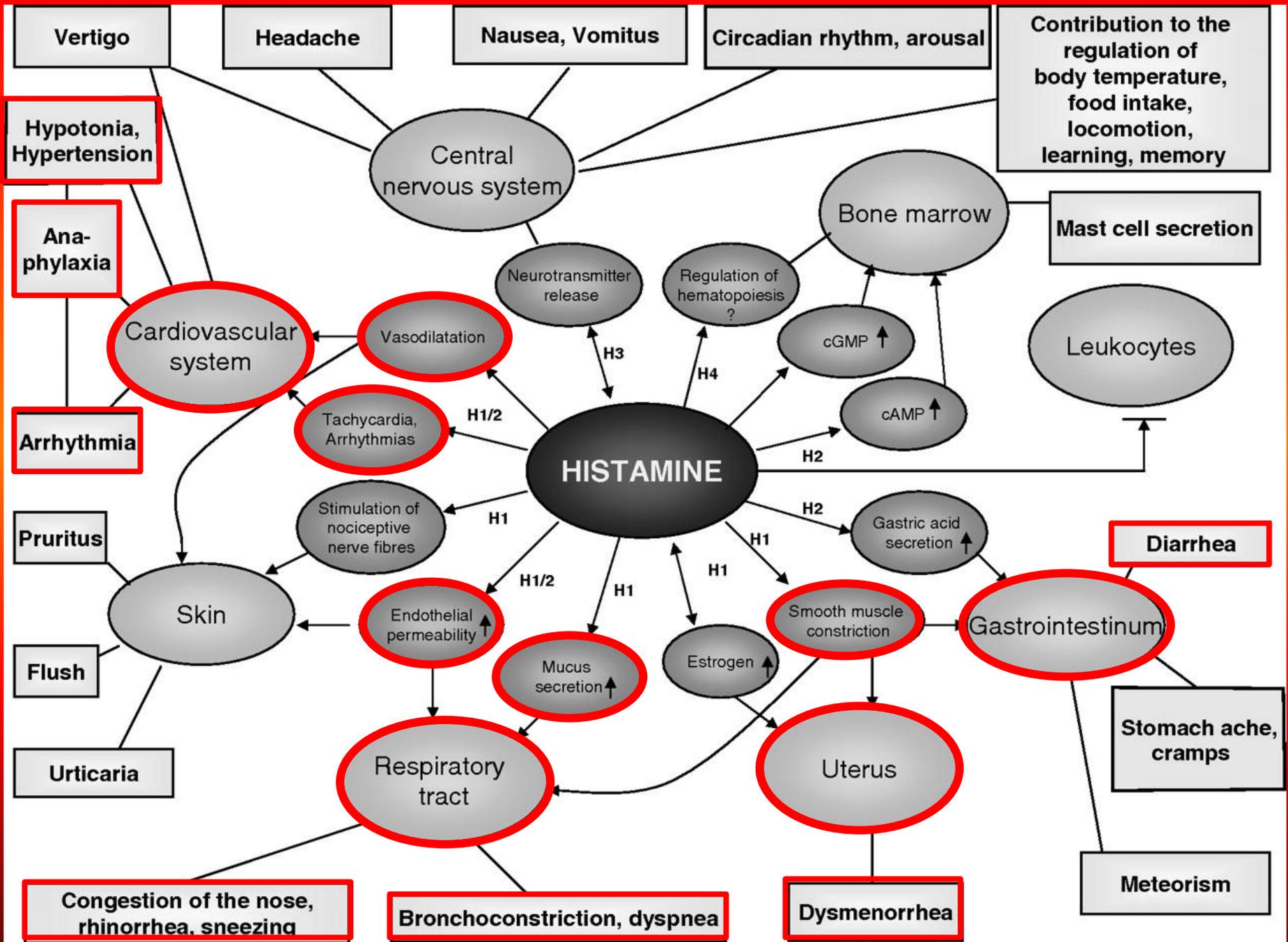
Efeitos vasculares

- **Vasodilatação:** Através do endotélio e vasulatura.
- **Edema:** Aumento permeabilidade vascular.
- **Quimiotaxia:** Indução de P-selectinas, ICAM-1 e adesão leucocitária

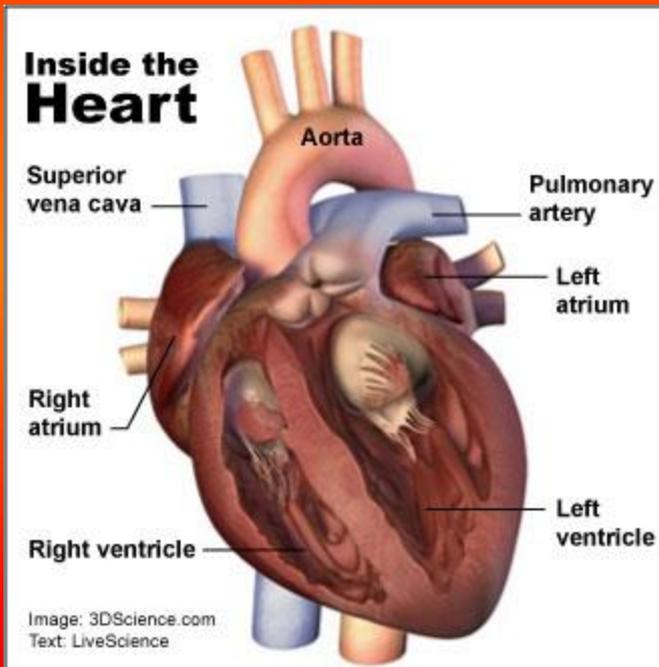


H_1 : Indução da diapedese no infiltrado inflamatório

H_4 : Indução direta de quimiotaxia



Coração



H₁ que acoplam a PTN Gq (inositol, DAG e Ca²⁺):

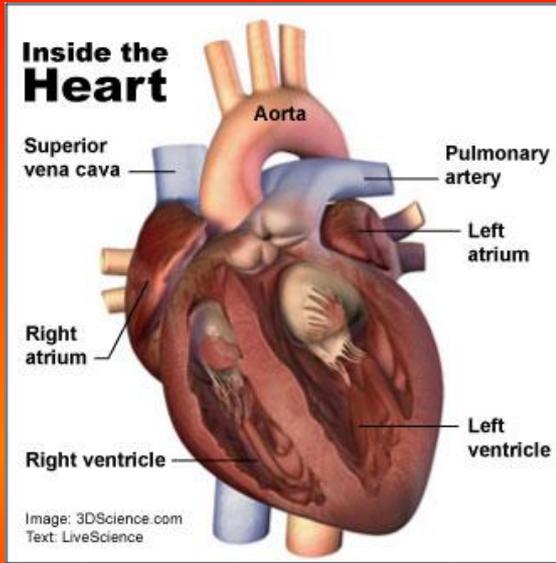
- Lentificação da condução AV.
- Algumas espécies apresentam aumento de força e frequência cardíaca.

H₂ que acoplam a PTN Gs (AMPC):

O aumento de AMPC leva a um aumento na frequência, força de contração e do automatismo cardíacos.

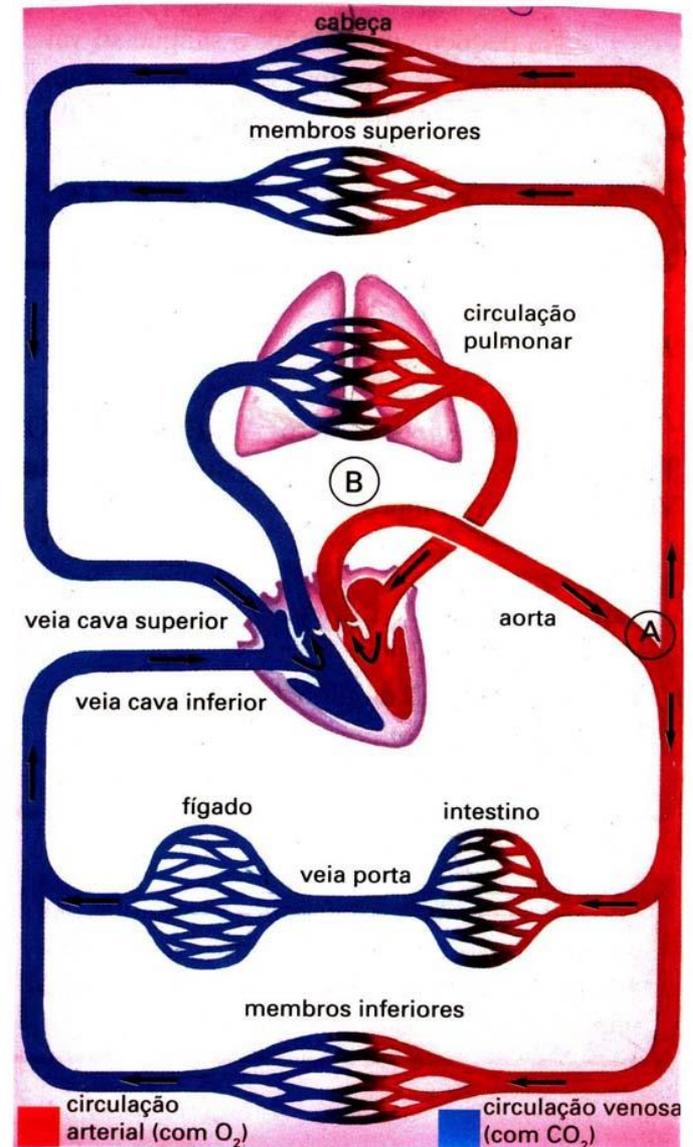
Efeito Final é o aumento do DC.

ACV

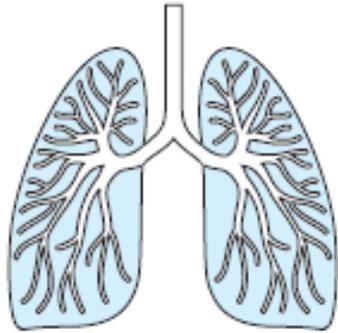


Apesar do aumento da função cardíaca, a queda na PAm é prevalente e depende da quantidade de histamina ativa nos leitos vasculares

Pode evoluir para um choque anafilático



Músculo Liso Não Vascular



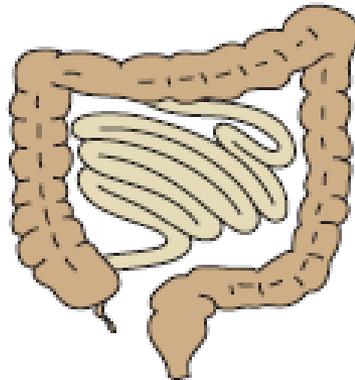
Bronchoconstriction

H₁: Broncoconstricção.

H₂: Broncodilatação.



H₁: contração.



Bowel peristalsis ↑

H₁: contração.

Asma

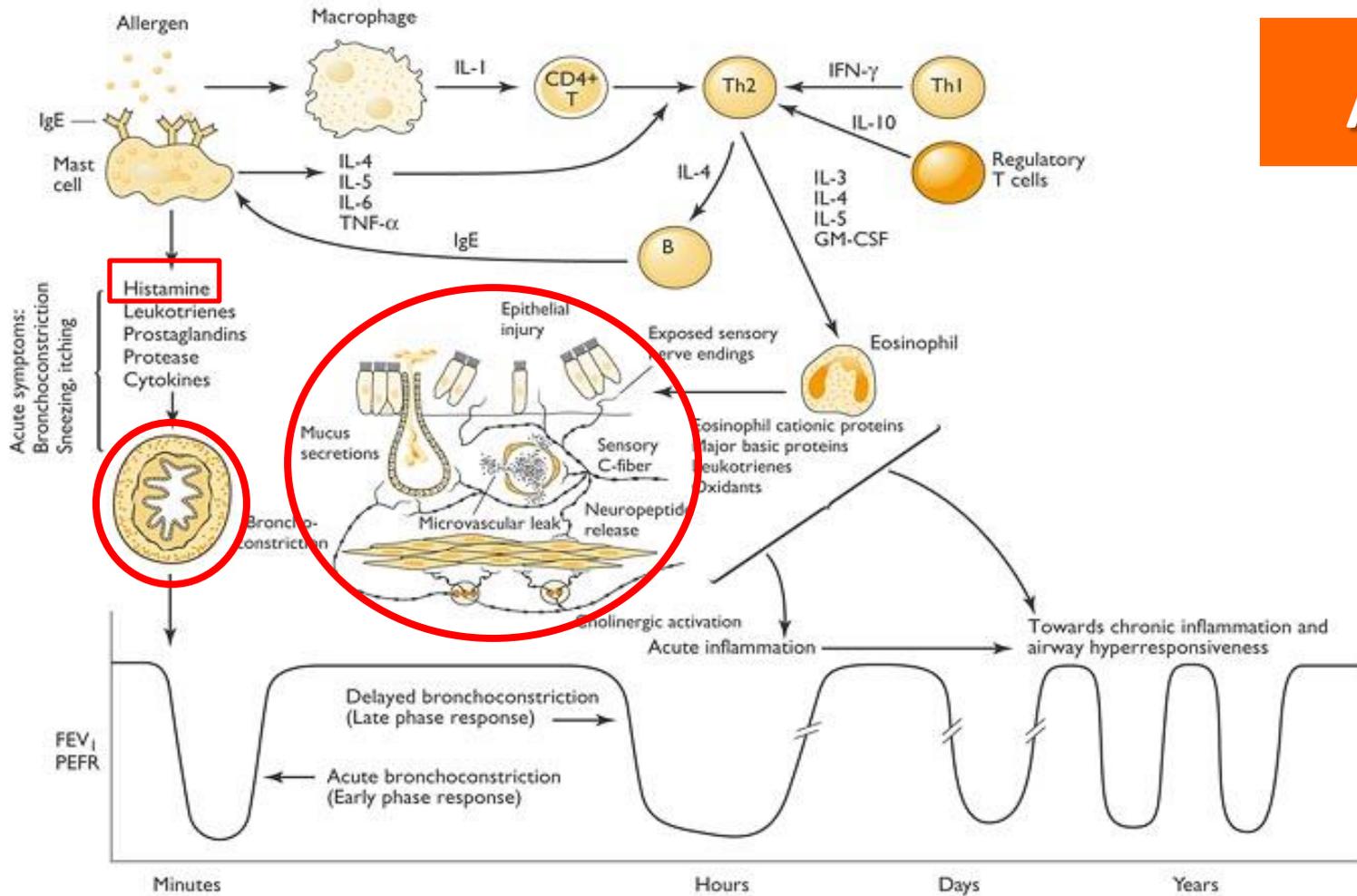
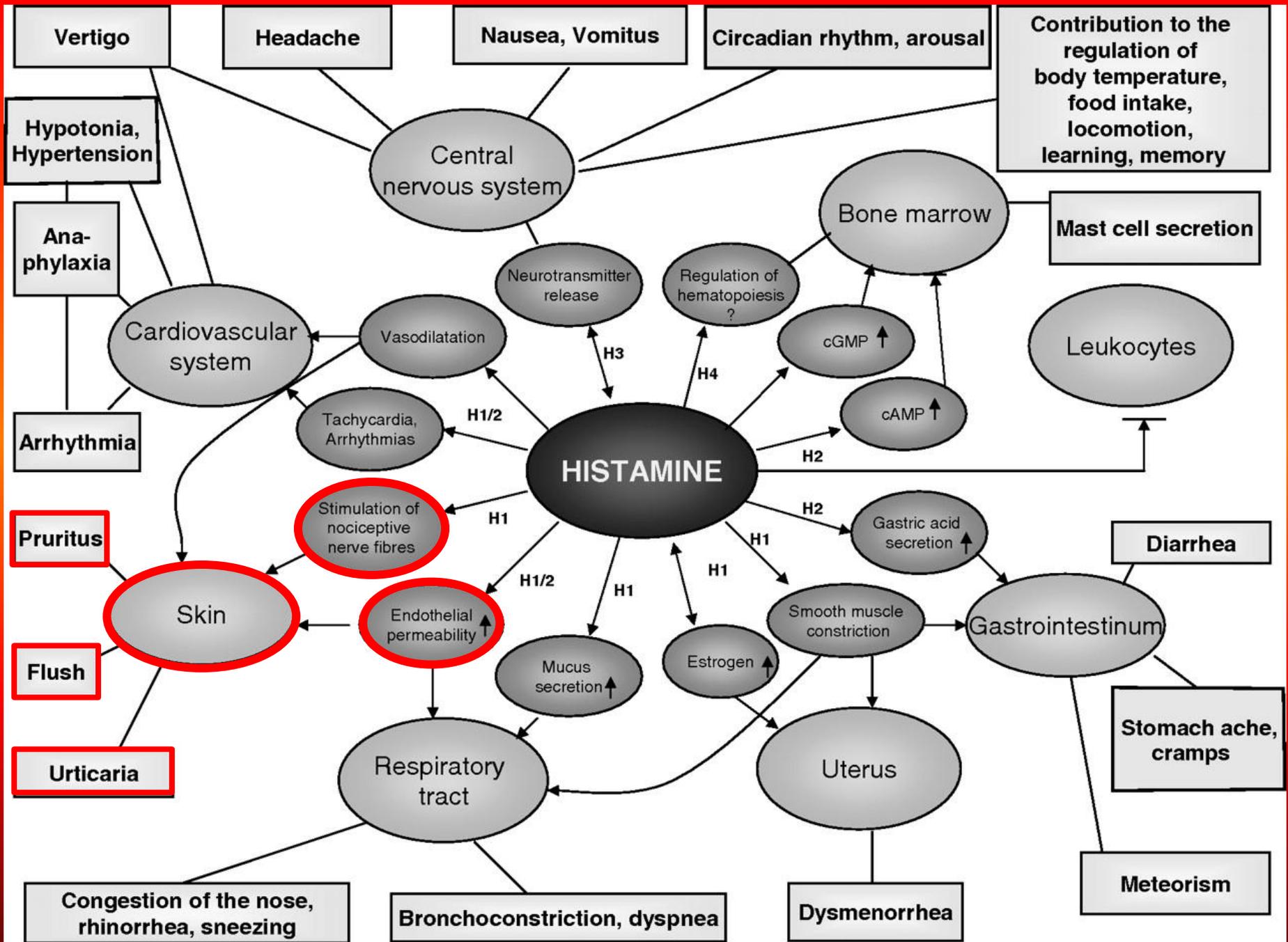
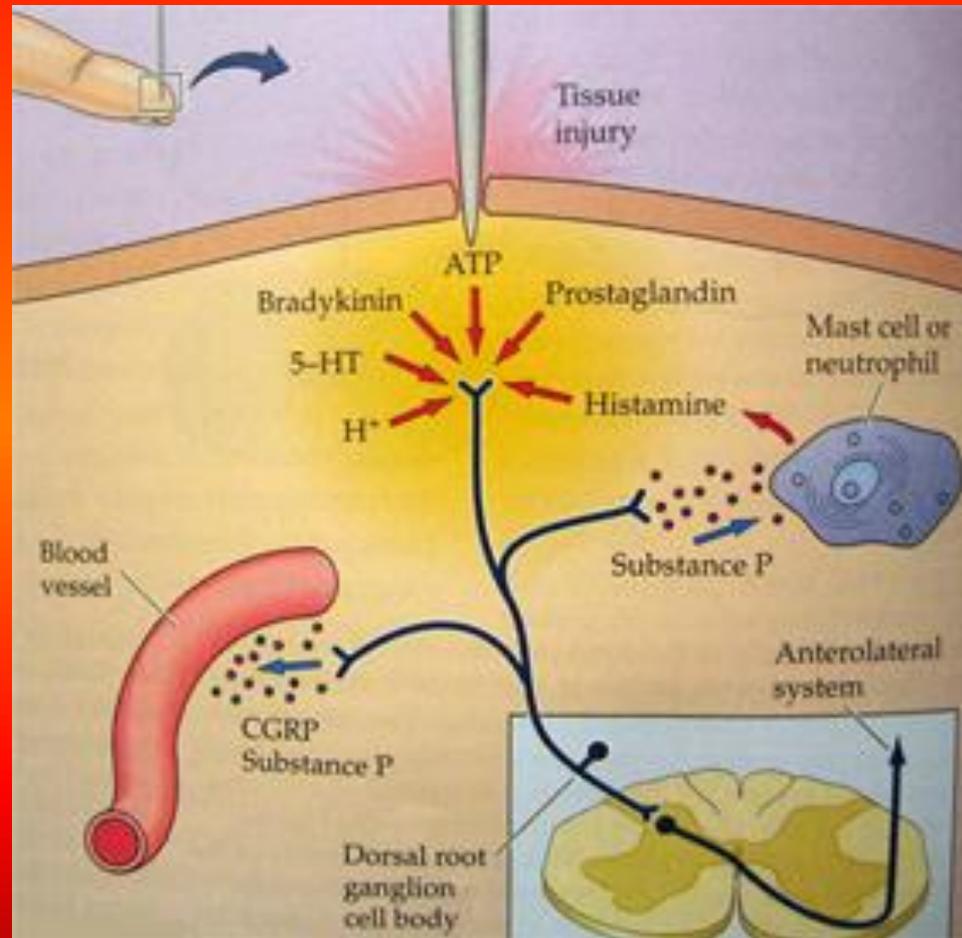


Figure 1. Mechanisms of airway inflammation in asthma. Allergen exposure initiates a complex, self-amplifying process among cells, cytokines, and neurogenic components, resulting in chronic, symptomatic inflammation with bronchial hyperresponsiveness. Mast cells in the bronchial lumen & epithelium & the bronchial wall are activated, releasing mediators, which initiate an acute phase reaction (in min), including bronchospasm, resulting in airflow obstruction. Quiescent CD4⁺ T-helper (Th2) lymphocytes also become activated by cytokines secreted by allergen-stimulated cells, initiating a more chronic inflammatory process. Activated Th2 lymphocytes secrete cytokines that attract other cells, such as eosinophils, which release potent epithelial-disrupting agents, including oxidants. Exposed epithelial sensory nerve endings contribute to ongoing inflammation by releasing neuropeptides and by initiating reflex arcs involving cholinergic pathways. Th2-secreted interleukin-4 (IL-4) initiates B-lymphocyte IgE release, which amplifies mast cell-mediated events. FEV₁—forced expiratory volume in 1 sec; PEFR—peak expiratory flow rate



HISTAMINA



c) Histamina despolariza as fibras C nociceptivas que enviam potenciais de ação para o processamento central da dor, prurido ou indução da tosse.

HISTAMINA



Antihistamines
may reduce the
effects of hives

ADAM.



Hives

ADAM.

Alergia

As doenças alérgicas são reconhecidas como doenças com expressão de citocinas de padrão predominantemente Th2.

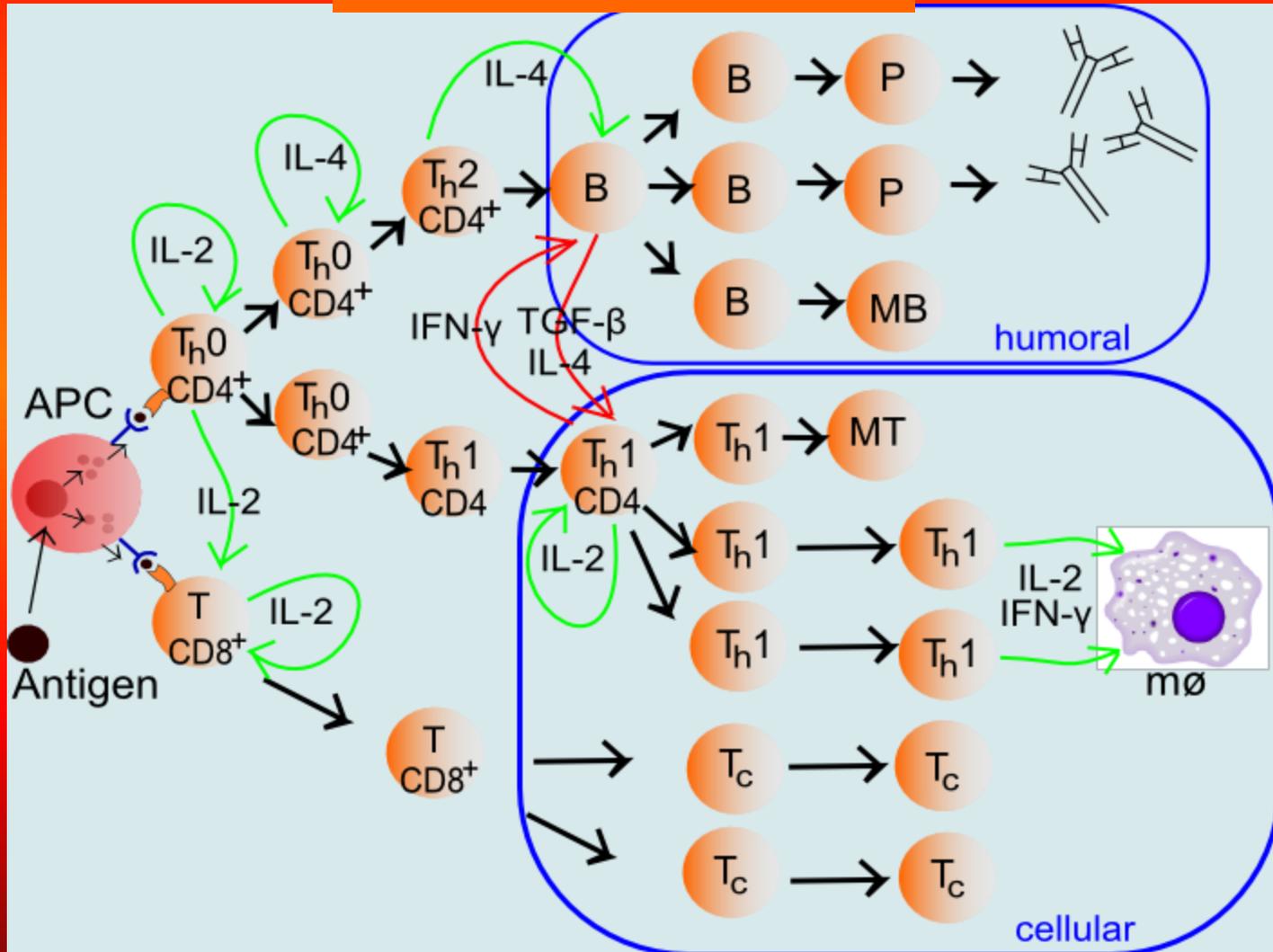
O conhecimento corrente sobre o estabelecimento da asma leva em conta a marcha atópica:

Inicia-se com uma sensibilização atópica a alérgenos alimentares, fator de risco para a sensibilização inalatória subsequente, que, por sua vez, é reconhecido como um fator de risco para a asma.

Alergia



Alergia



Alergia

Hipersensibilidade ou alergia

→ Resposta Imune inapropriada ou exagerada.

Portier y Richet (Premio Nobel 1913) → Anafilaxia → hipersensibilidade imediata → sintomas min/h → receptor sensibilizado se encontra com o Ag.

São descritos quatro tipos:

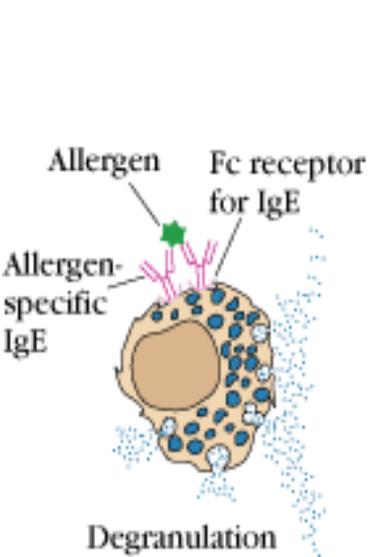
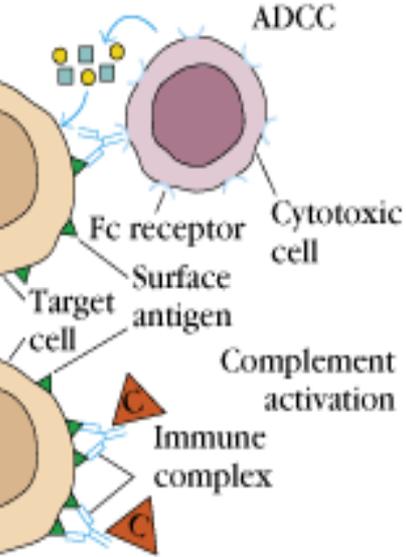
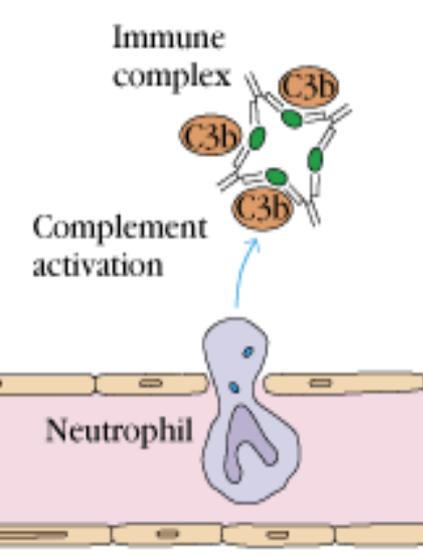
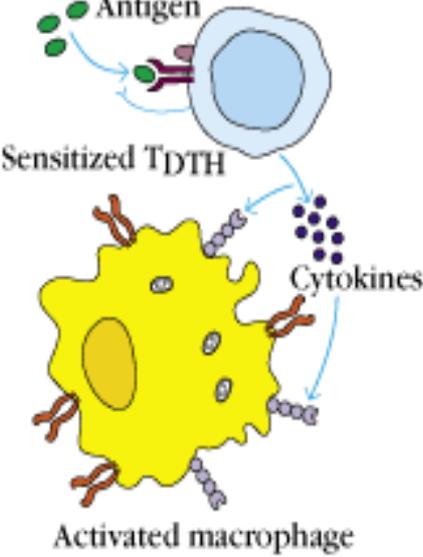
- .- H. Mediada por IgE (tipo I).
- .- H. Mediada por Ac.
- H. Mediada por complexos Imunes.

HUMORAL

- .- H. Mediada por células → T_{DTH}

CELULAR

Allergia

 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators</p>	<p>Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC</p>	<p>Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils</p>	<p>Sensitized T_DTH cells release cytokines that activate macrophages or T_C cells which mediate direct cellular damage</p>
<p>Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema</p>	<p>Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia</p>	<p>Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection</p>

O QUE CARACTERIZA UMA PESSOA ALÉRGICA?

INDIVÍDUO ALÉRGICO = ATÓPICO

Capacidade de sintetizar e secretar IgE em resposta a Ags ambientais.

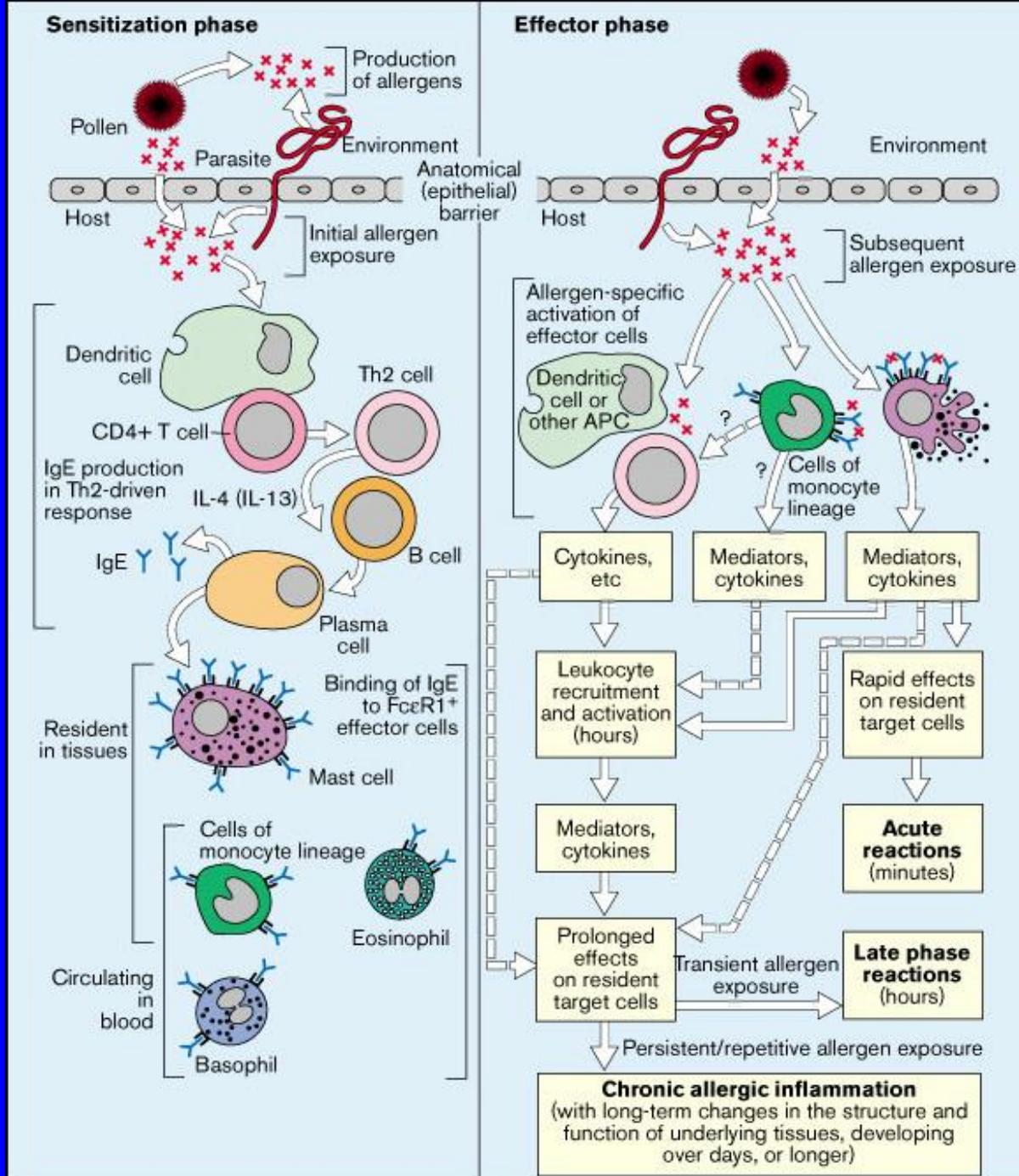
INDIVÍDUO NORMAIS

A resposta imunológica aos mesmos Ags é constituída principalmente por IgM e IgG.

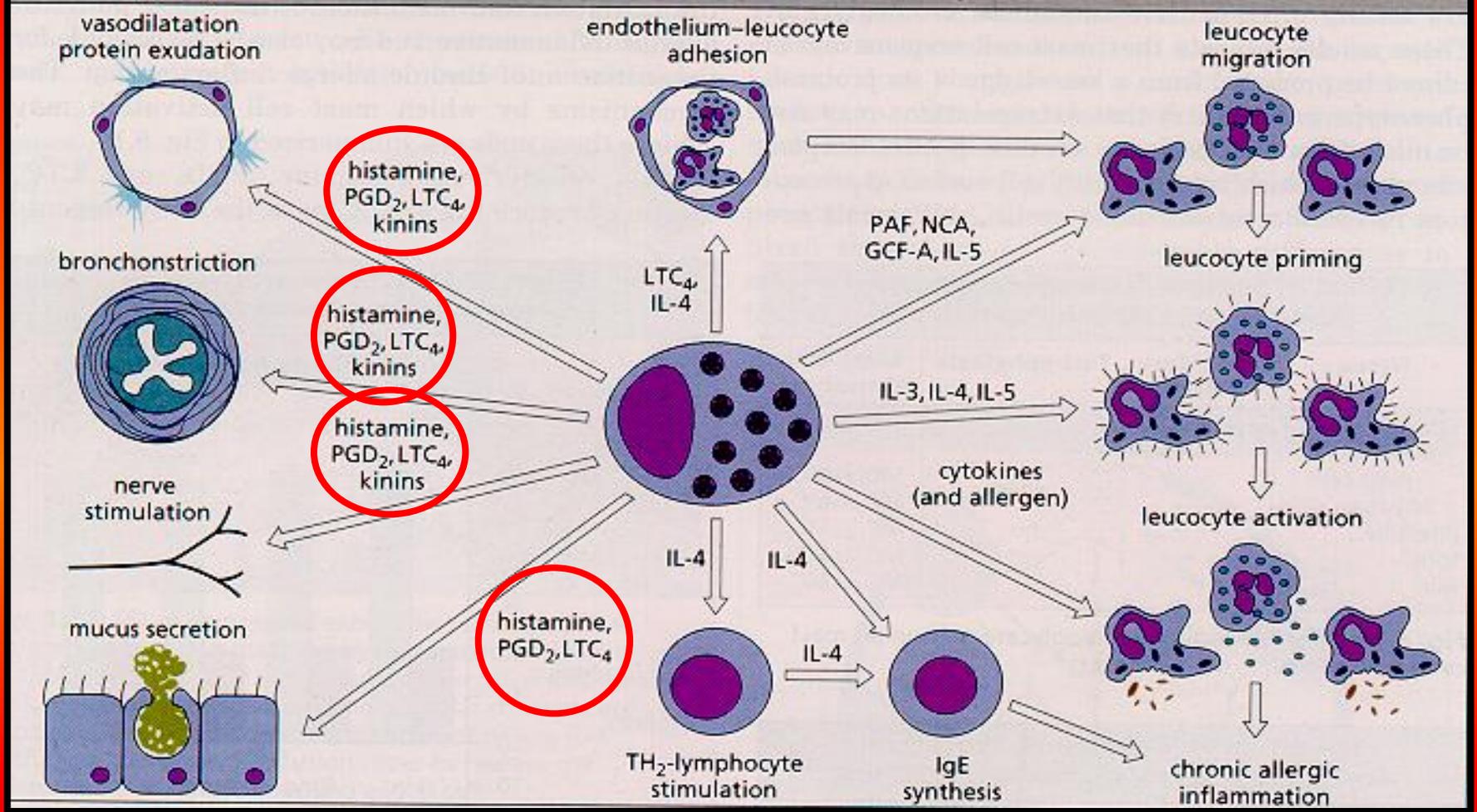
Sensibilização Atópica

Hipersensibilidade do tipo I : Mecanismo

Exposições repetidas a um alérgeno podem levar à respostas eosinofílicas na pele ou nos pulmões

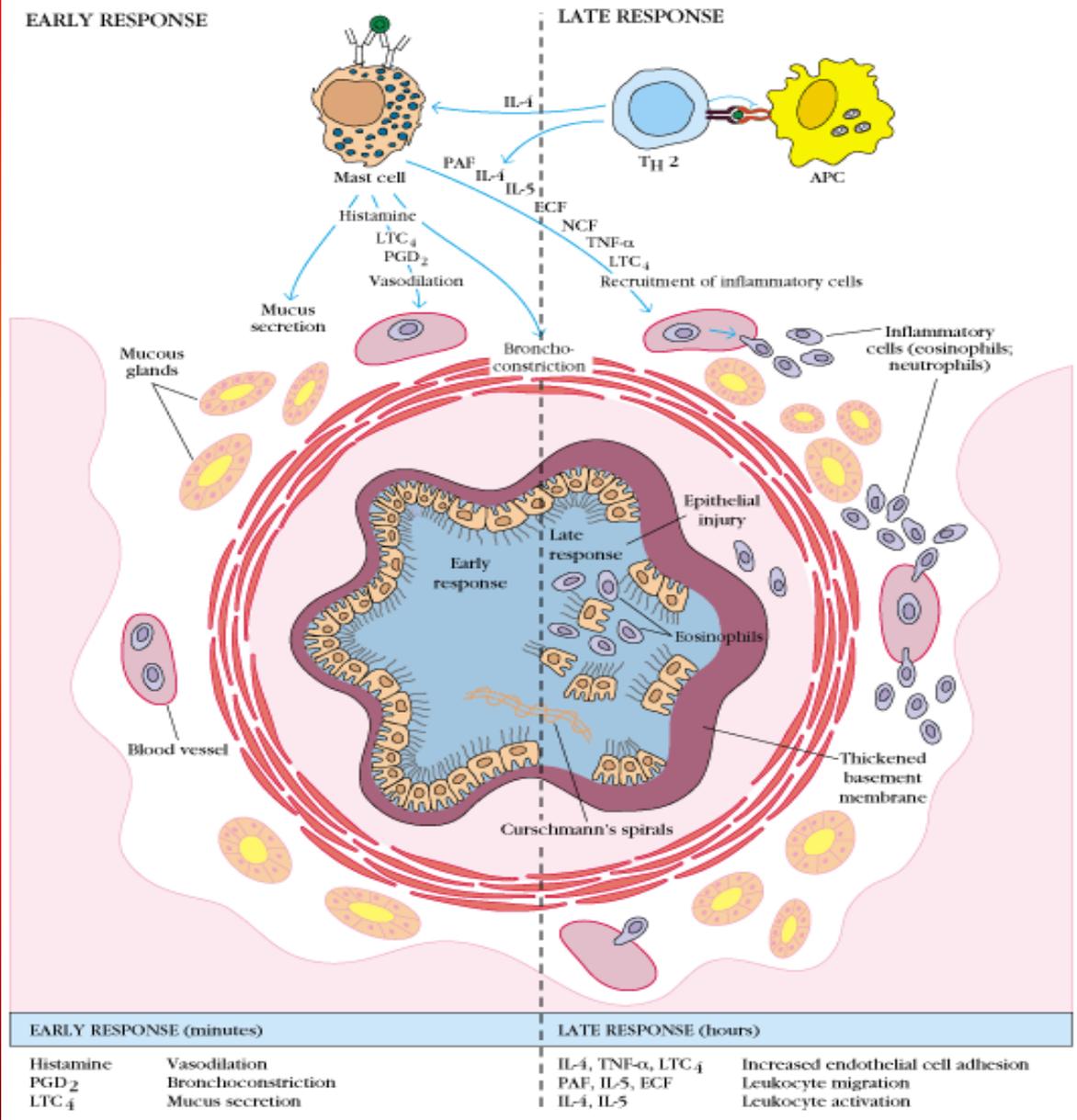


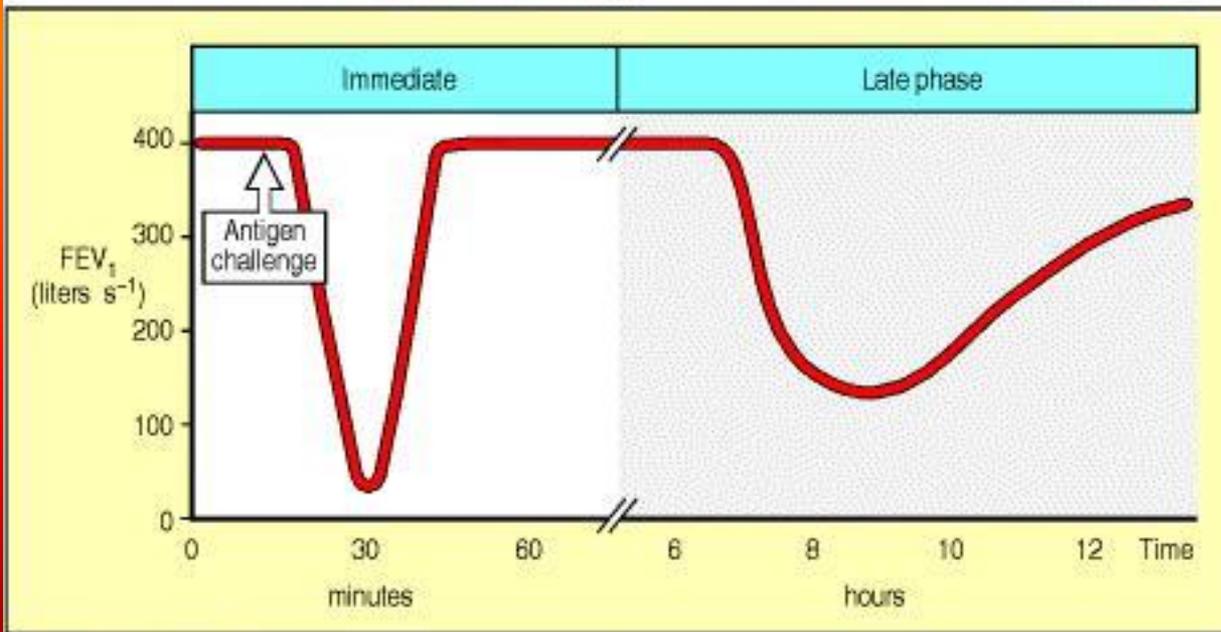
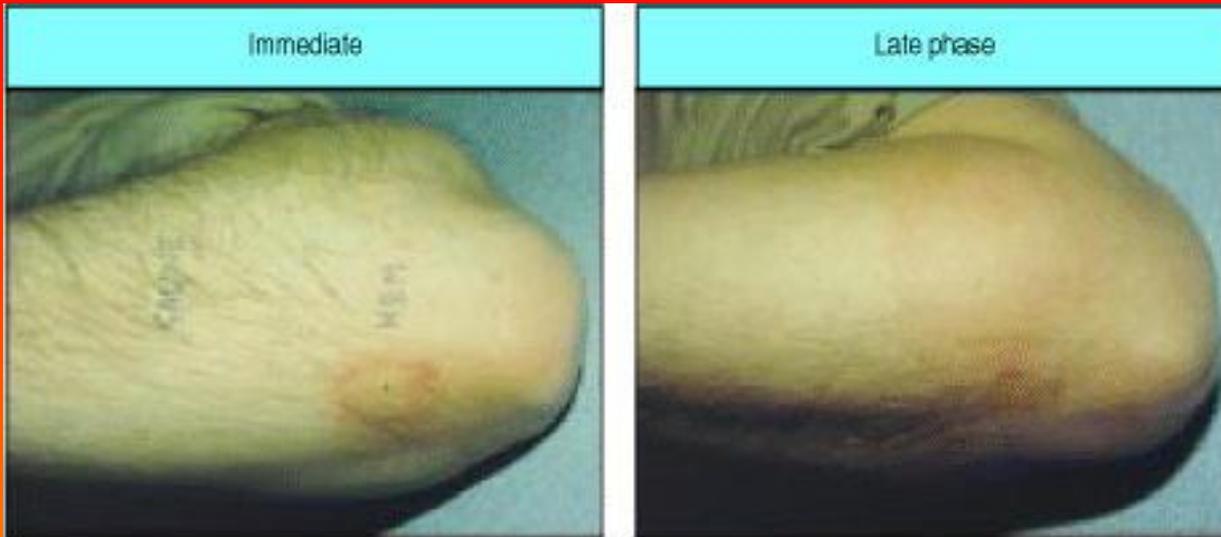
Role of the Mast Cell in Acute and Chronic Allergic Inflammation



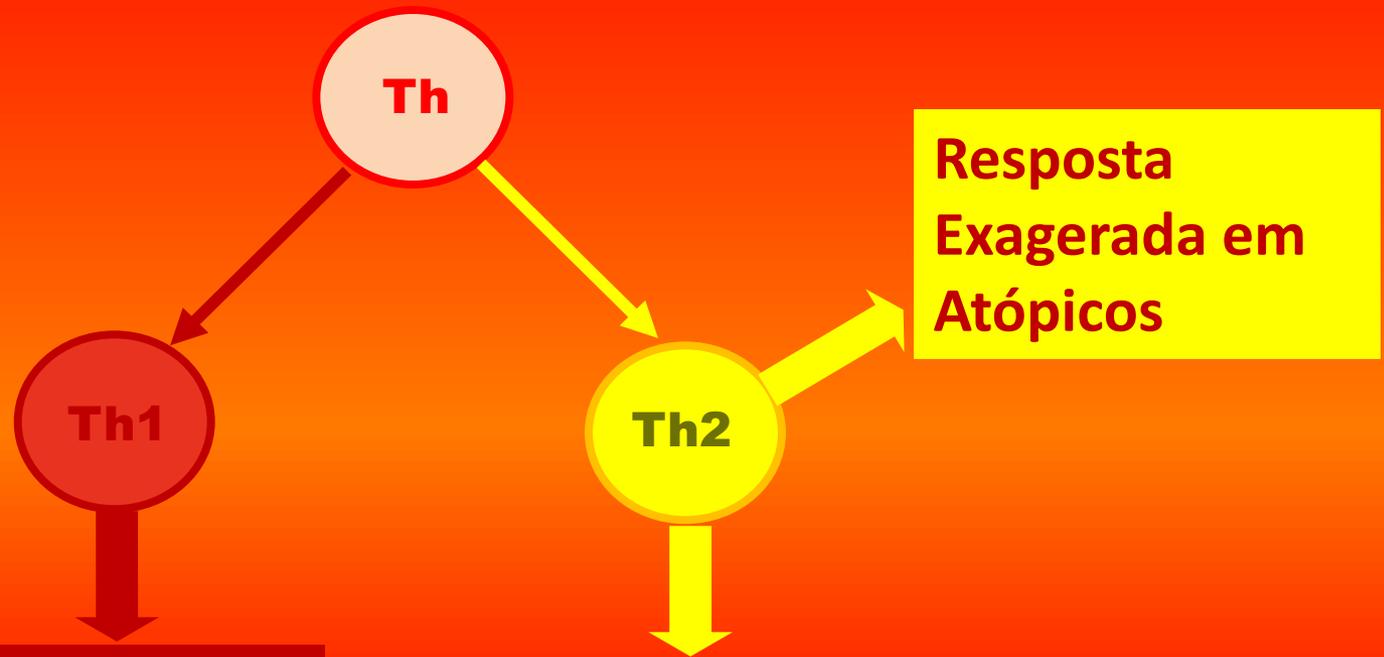
EARLY RESPONSE (minutes)	
Histamine, PGD ₂ , LTC ₄	Vasodilation
	Bronchoconstriction
	Mucus secretion

LATE RESPONSE (hours)	
IL-4	IgE synthesis
TNF-α, IL-4, LTC ₄	Increased endothelial cell adhesion
PAF, IL-5	Leucocyte migration
IL-4, IL-5	Leucocyte activation





Padrão de Secreção de Citocinas das Células T-helper

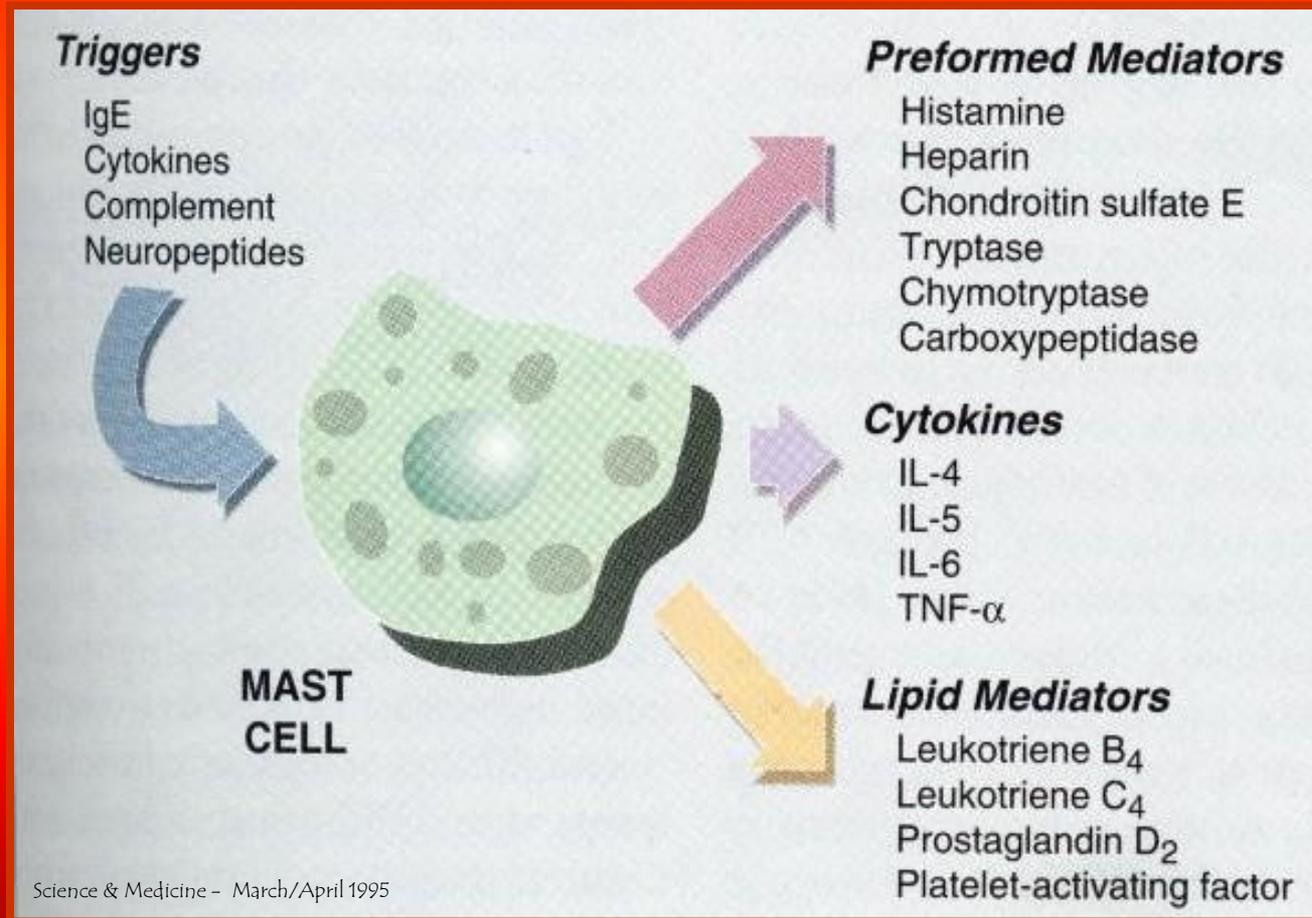


Elaboram citocinas envolvidas em funções efetoras da imunidade mediada por célula (IL-1, IFN)

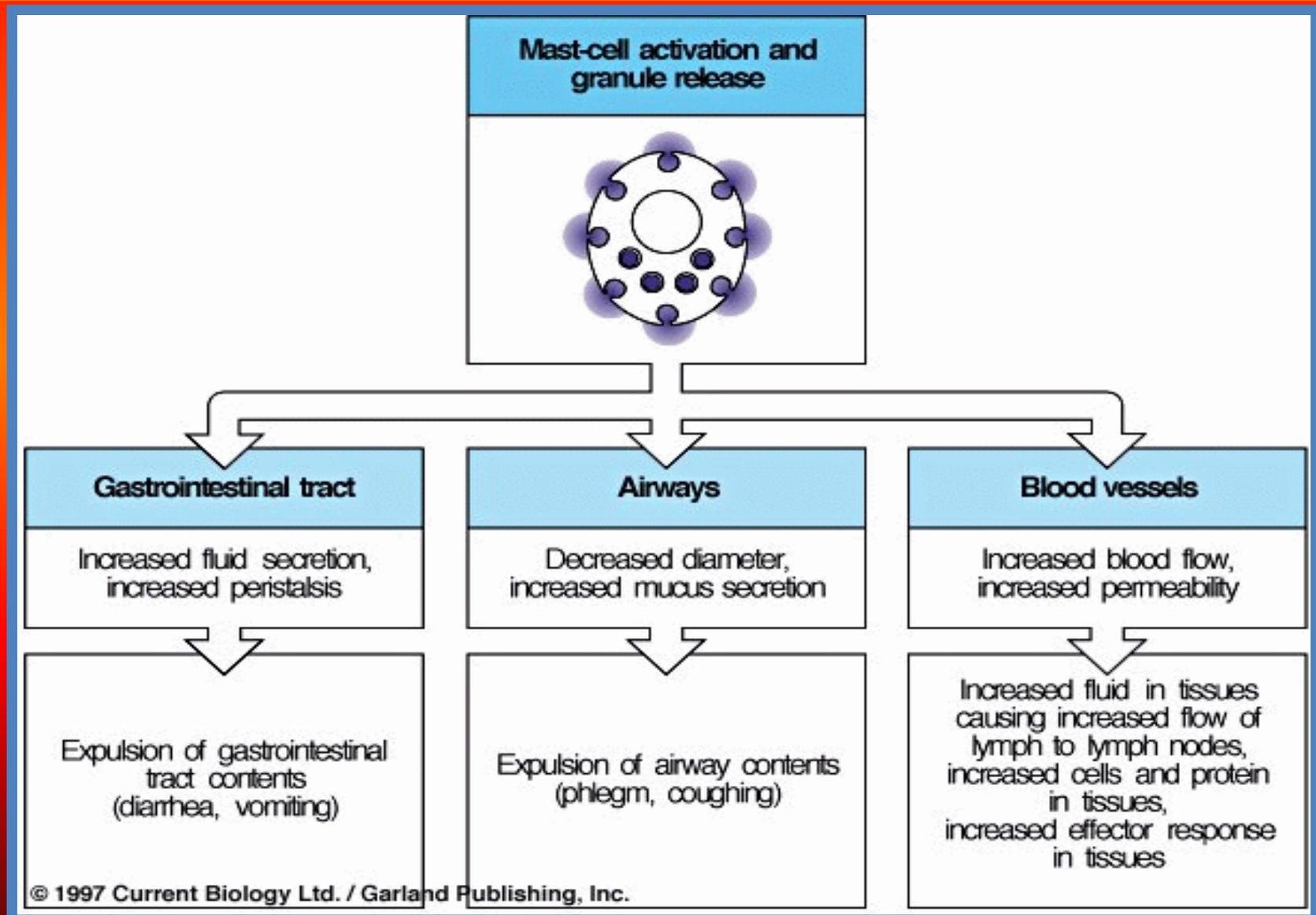
Elaboram citocinas que controlam e regulam respostas de Acs (IL-4, GM-CSF, IL-13)

Resposta Exagerada em Atópicos

Mastóculo: Gatilhos e Mediadores



Mastóculo: Respostas



Conseqüências da Hipersensibilidade do tipo I

- **Anafilaxia sistêmica:**

Quadro de choque, geralmente fatal, que se apresenta poucos minutos depois da exposição ao alérgeno. Autopsia: edema massivo, choque e constrictão bronquiolar.

- **Anafilaxia localizada (atopia):**

Reação limitada ao órgão ou tecido. Sempre envolve as superfícies epiteliais no sítio de entrada do alérgeno. Exemplos:

a) Rinite alérgica (alergénos do ar + mastócitos sensibilizados na conjuntiva e mucosa nasal → mediadores → vasodilatação localizada e ↑ permeabilidade vascular).

b) Asma: degranulação de mastócitos → mediadores → trato respiratório: histamina, leucotrienos y prostaglandinas.

Teste da Hipersensibilidade do tipo I

Detecção de Hipersensibilidade do tipo I (Prova intracutânea): Alergéno na pele → degranulação de mastócitos → lib. Mediadores → ↑ permeabilidade vascular → edema local e prurido

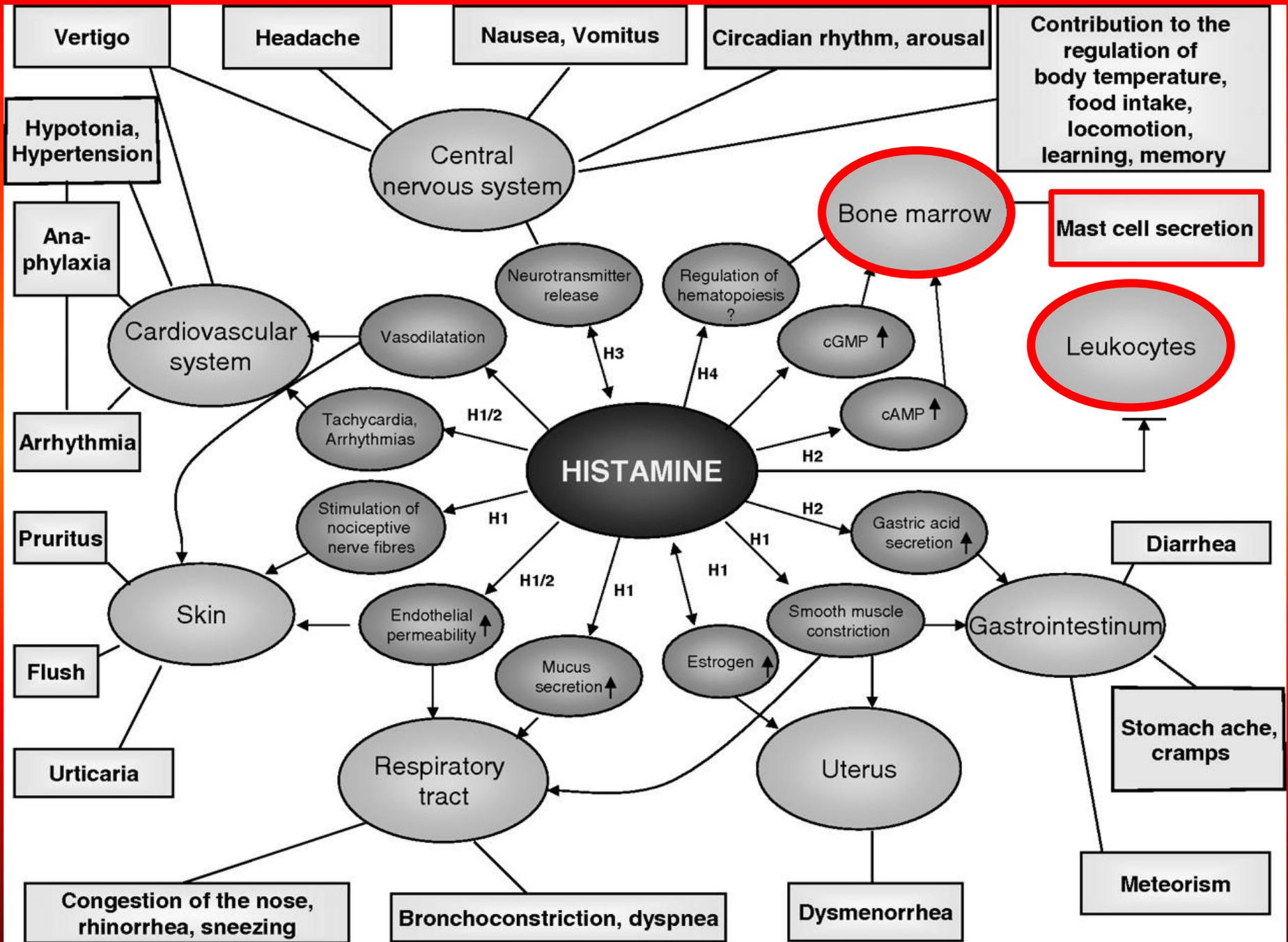


Vantagens:

Método econômico, que permite avaliar um grande número de alérgenos.

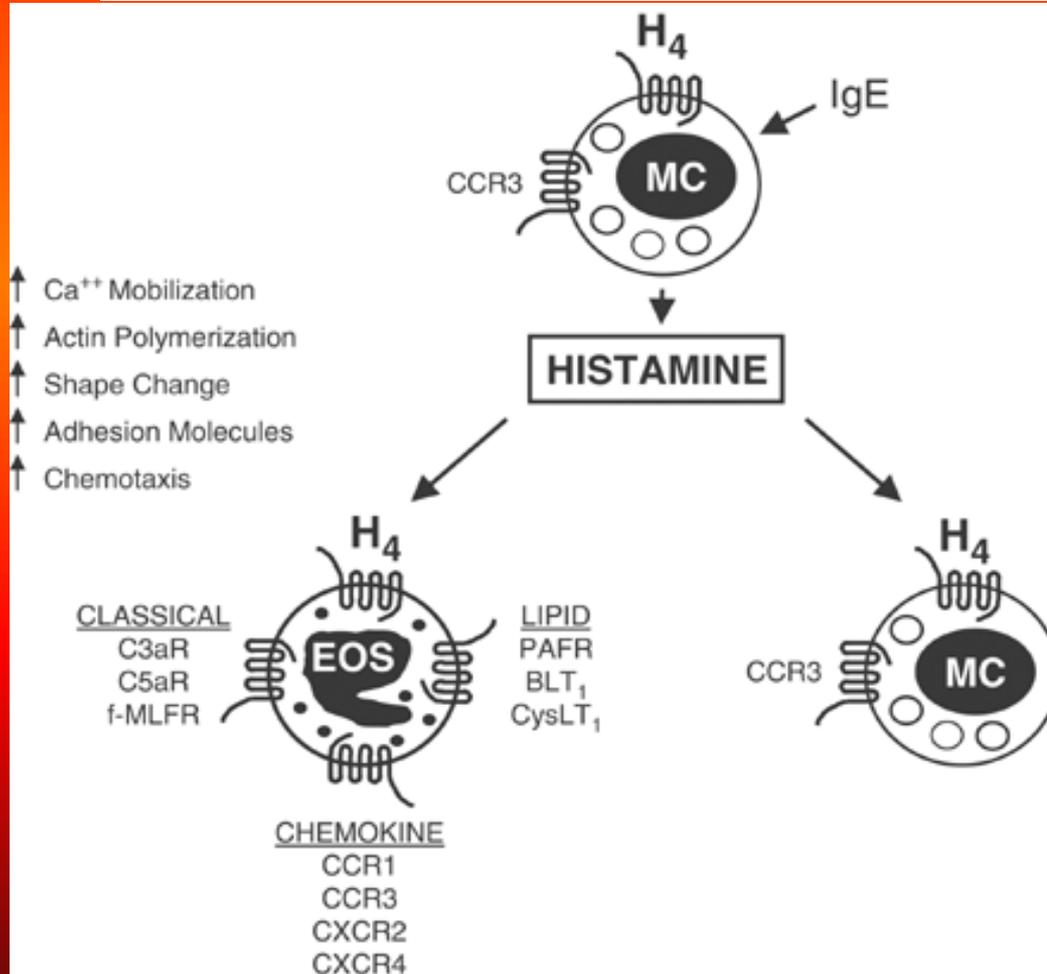
Desvantagens:

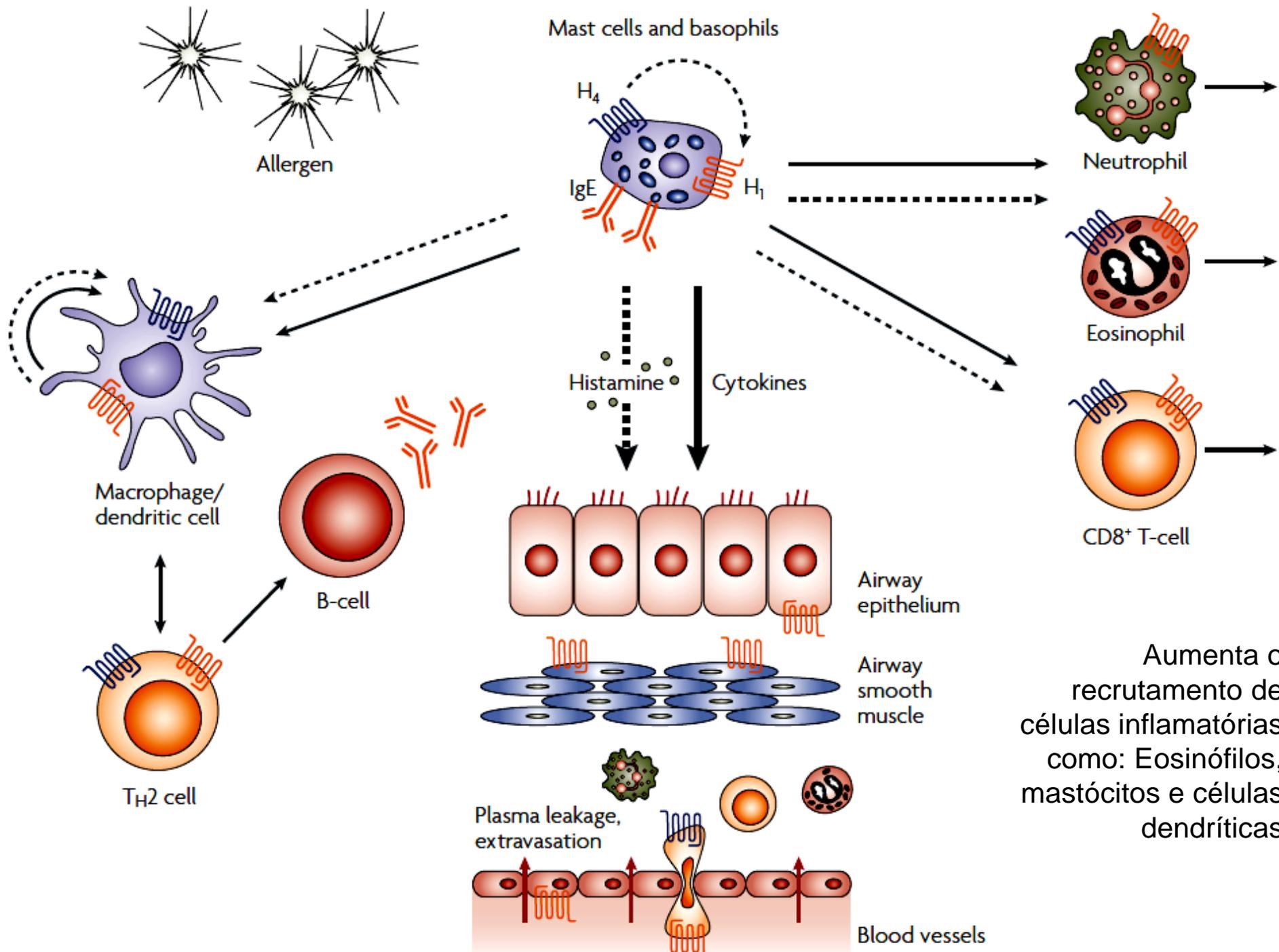
Método traumático. Algumas vezes sensibiliza o indivíduo alérgico para novos alérgenos. Alguns indivíduos podem apresentar reações tardias (2-6 h).



Efeitos em células imunes

Mechanism of histamine-induced recruitment of eosinophils and mast cells in chronic allergic inflammation





Aumenta o recrutamento de células inflamatórias como: Eosinófilos, mastócitos e células dendríticas

Efeitos em células imunes

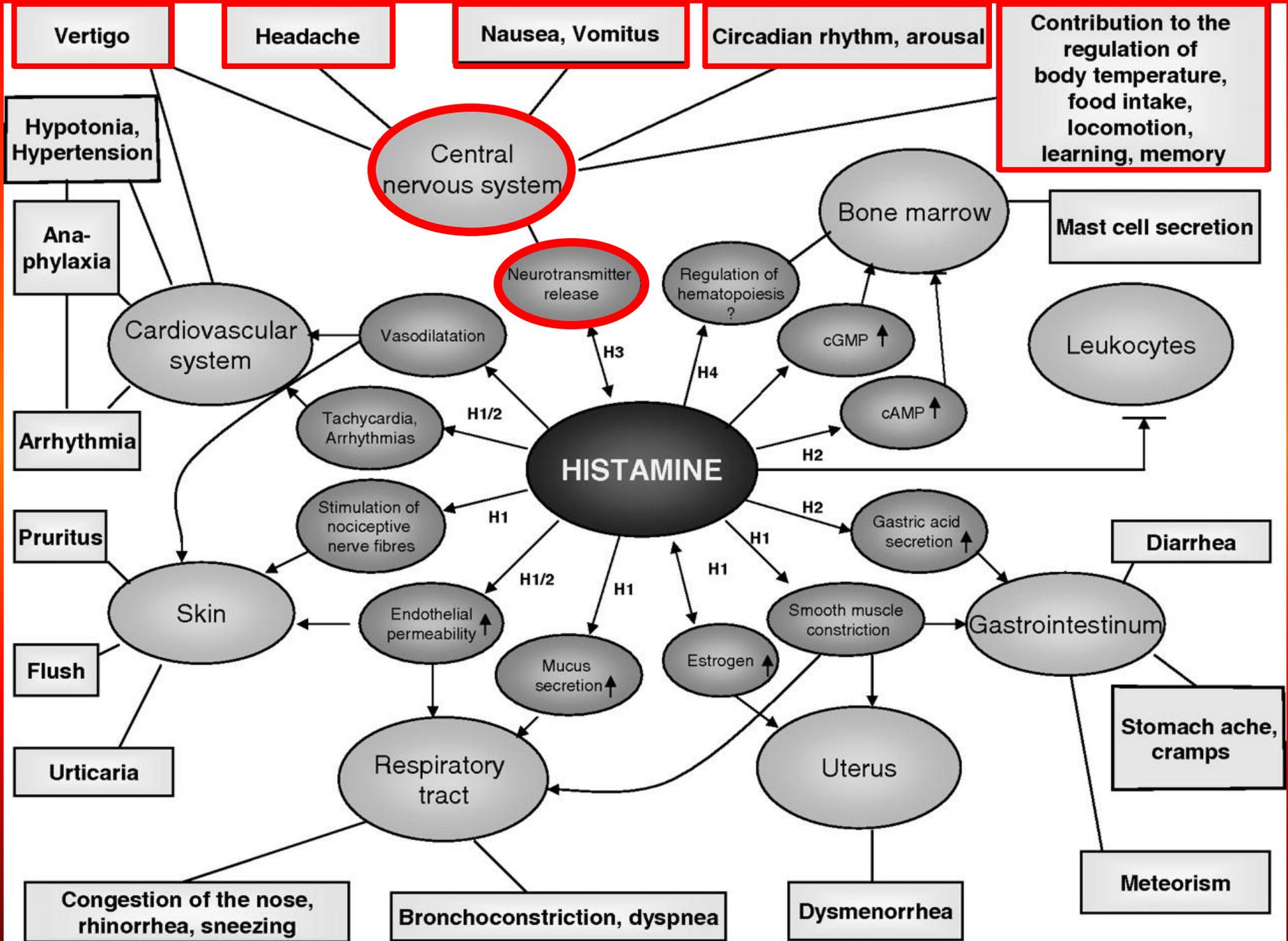
The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines

*Robin L. Thurmond**, *Erwin W. Gelfand[‡]* and *Paul J. Dunford*

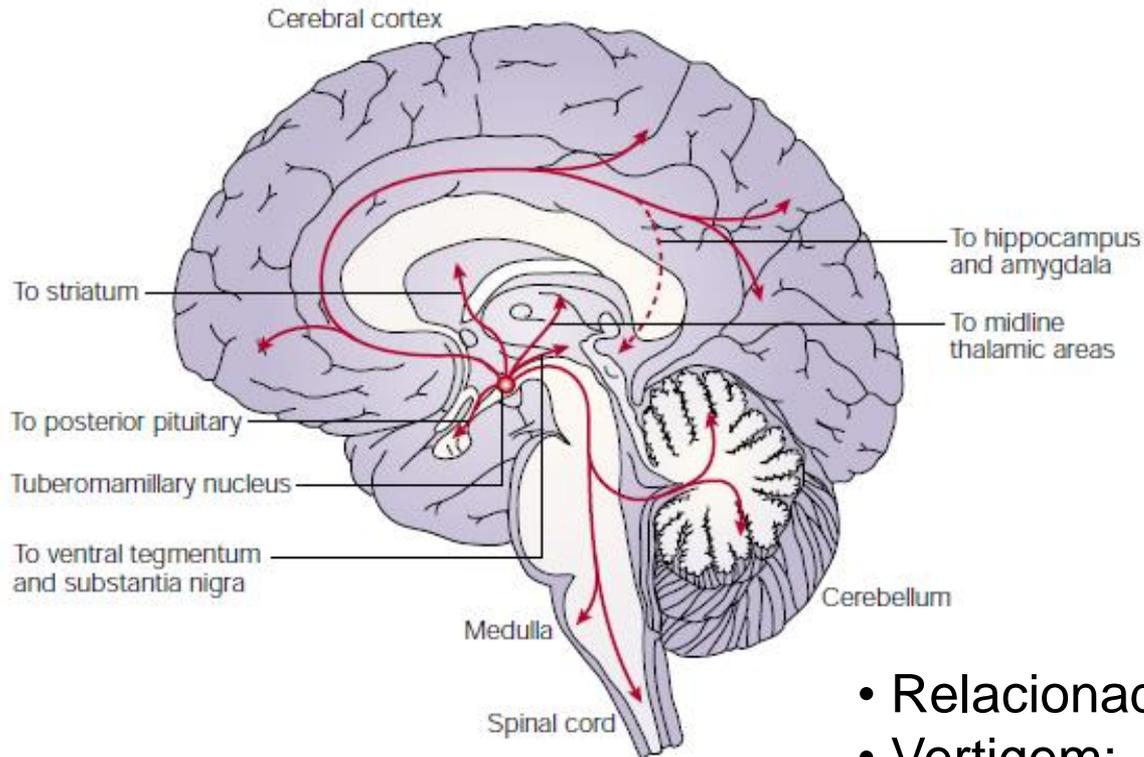
NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

VOLUME 7 | JANUARY 2008

Figure 4 | Potential role of histamine, and histamine H₁ and H₄ receptors in asthma. Allergen entering the airways may crosslink immunoglobulin E (IgE) on mast cells (or basophils) to release histamine, lipid mediators and cytokines. Antigen is also processed by airway dendritic cells and macrophages for presentation to T-helper cells. During this process local release of histamine and cytokines may also occur. Resultant histamine from these processes can act on a variety of cells and at different levels. Histamine can facilitate the recruitment of inflammatory cells by direct chemotaxis of additional dendritic cells, eosinophils and mast cells to the airways via action at H₄ receptors (blue), while also aiding the chemotactic and inflammatory process through effects at H₁ receptors (orange) on the airway epithelium and vascular endothelium. Release of cytokines, such as interleukin 8 (IL8), from the airway epithelium and increased vascular permeability in response to H₁ receptor activation enrich the inflammatory milieu. Constriction and proliferation of airway smooth muscle by H₁ receptors also contributes to the asthma phenotype. Histamine has diverse effects on the activation of leukocytes by H₁ and H₄ receptors. Complex autocrine and paracrine processes in response to dendritic cell histamine and cytokine release control the priming and education of T cells, via cytokines that are released from dendritic cells in response to H₁ and H₄ receptor activation, during antigen presentation. Histamine may additionally affect the cytokine release from CD8⁺ cells by H₄ receptors and from mast cells, eosinophils and neutrophils through multiple histamine receptor activity. Histamine effects are represented by dashed black arrows, cytokine effects by solid black arrows, and plasma extravasation by red arrows.



SNC



c) Em torno de 64.000 neurônios que produzem histamina, estão localizados no núcleo tuberomamilar, que inerva todas as principais áreas do cérebro, cerebêlo, pituitaria posterior e medula espinhal (Haas e Panula 2003)

- Relacionado com enjôo;
- Vertigem;
- Cefaléia;
- Náuseas e vômito;
- Controle da temperatura corporal;
- Ingesta alimentar;
- Aprendizado e memória.

SNC: Vigília

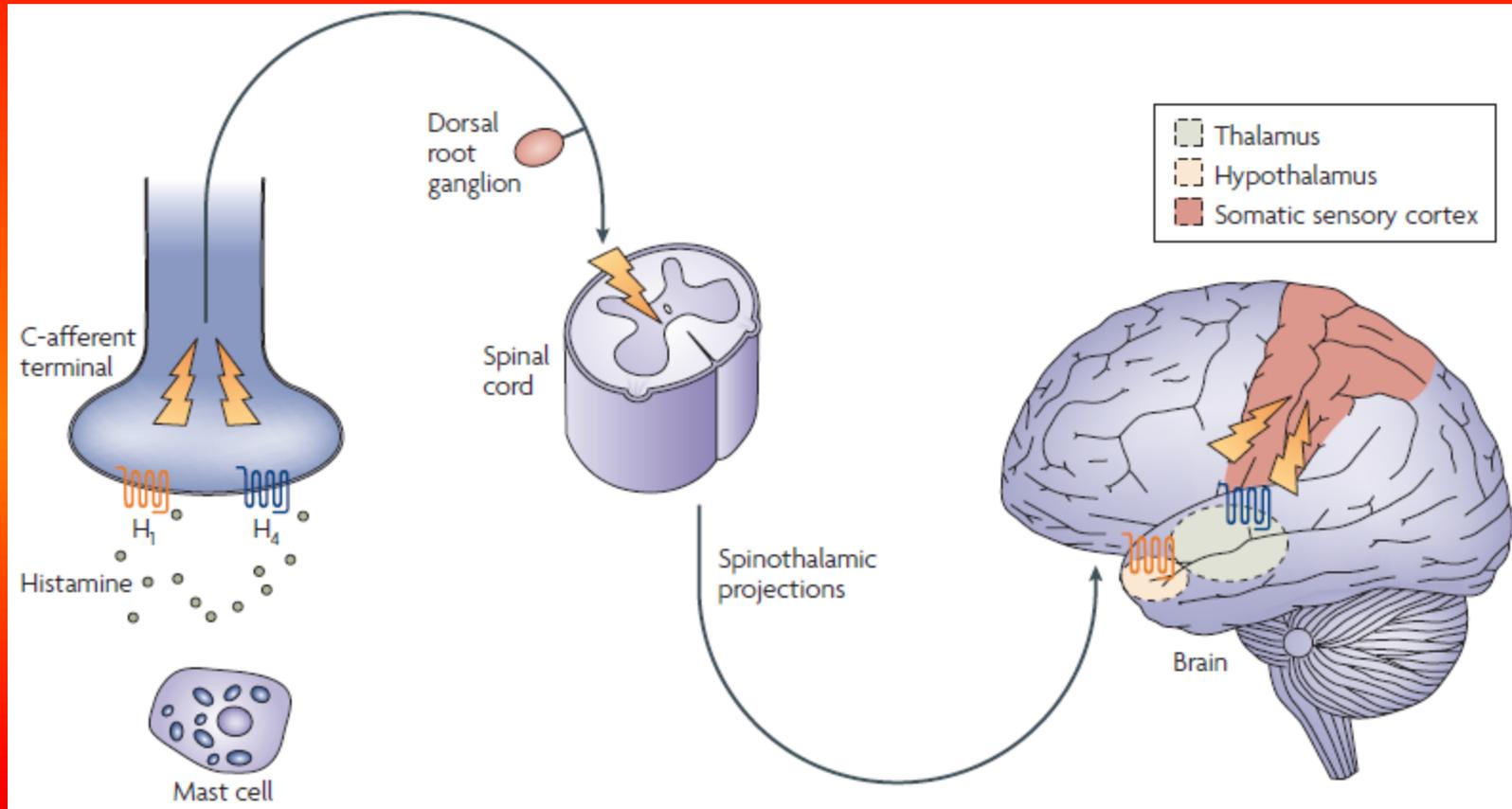
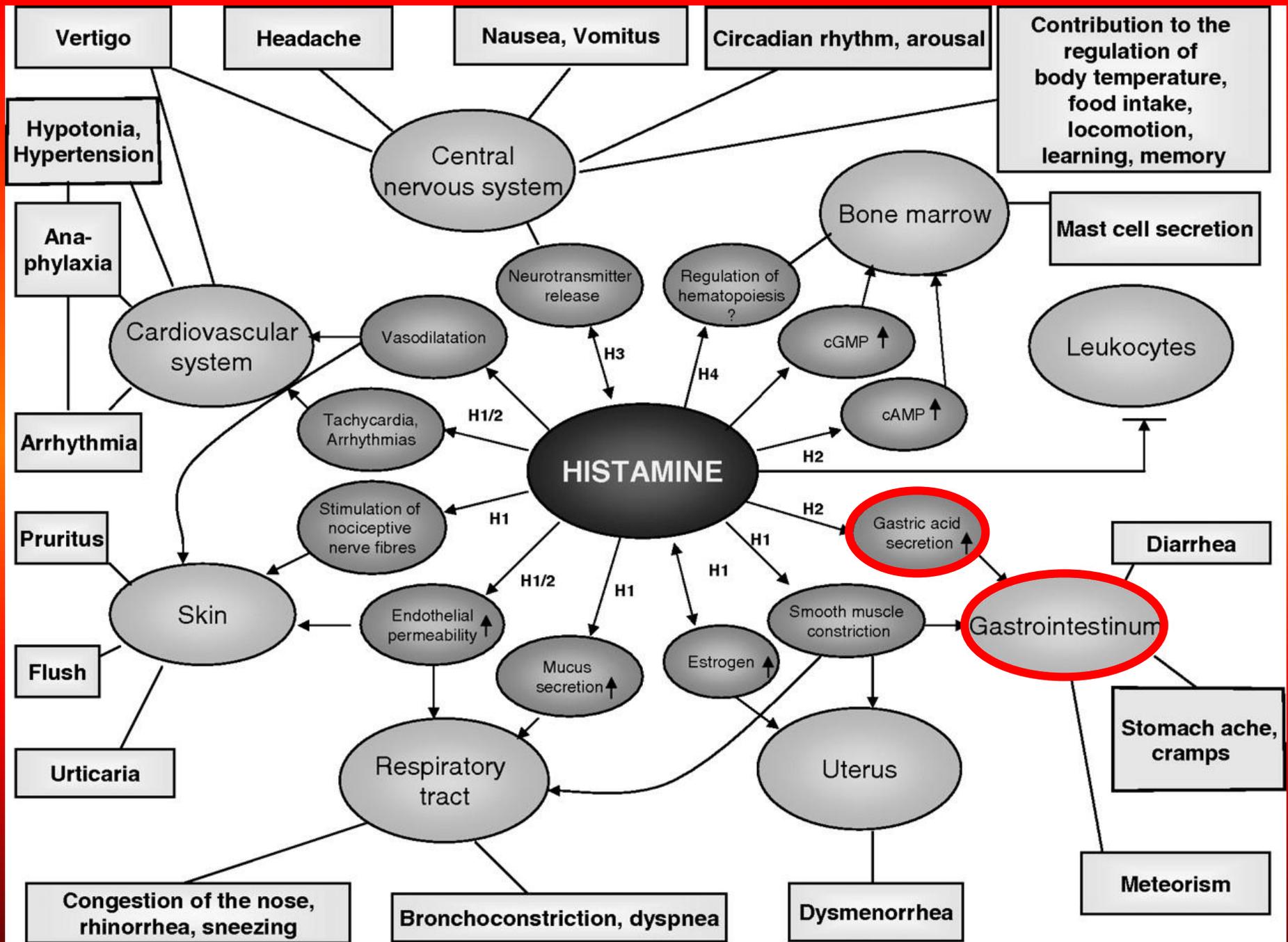
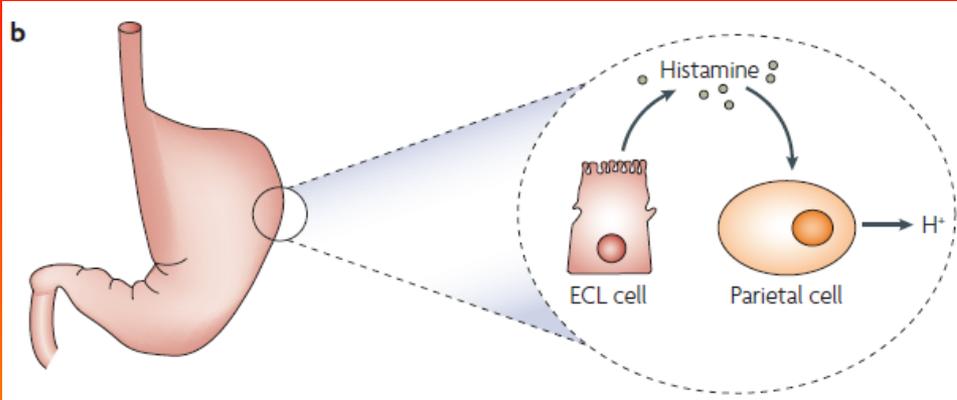


Figure 5 | Proposed role of histamine H₁ and H₄ receptors in peripheral and central transmission of itch responses. Mast cells are the main source of histamine, which may act on H₁ receptors or putative H₄ receptors on C-afferent fibre terminals to transmit itch sensation via spinothalamic projections to the brain. H₄ receptor-positive neurons in the thalamus may activate itch processing in the somatic sensory cortex. H₁ receptors present in the wakefulness centre of the hypothalamus are modulated by centrally acting H₁ receptor antagonists, which also decrease cortical activity.

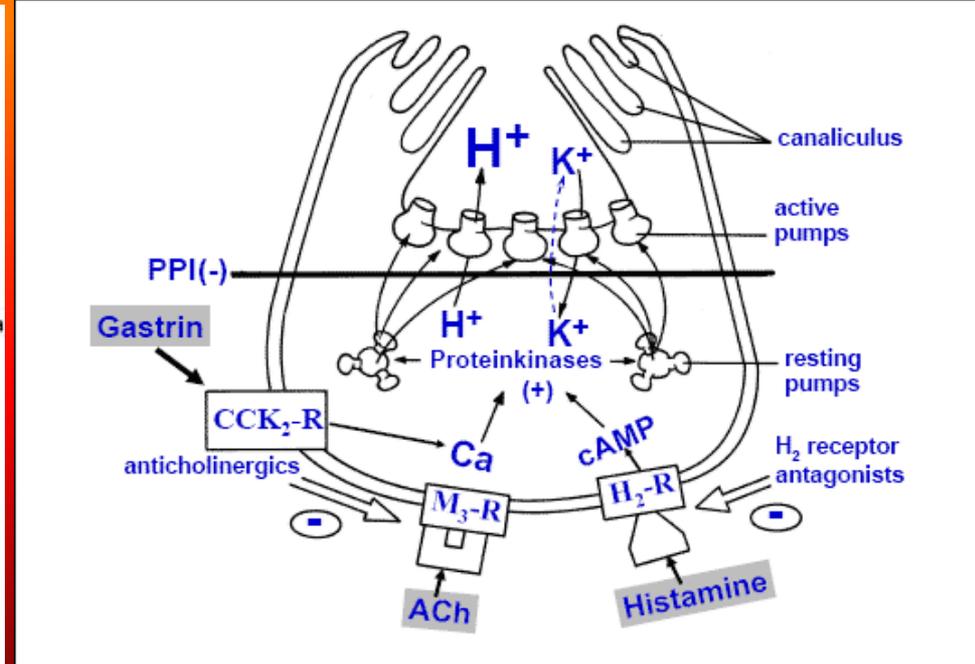
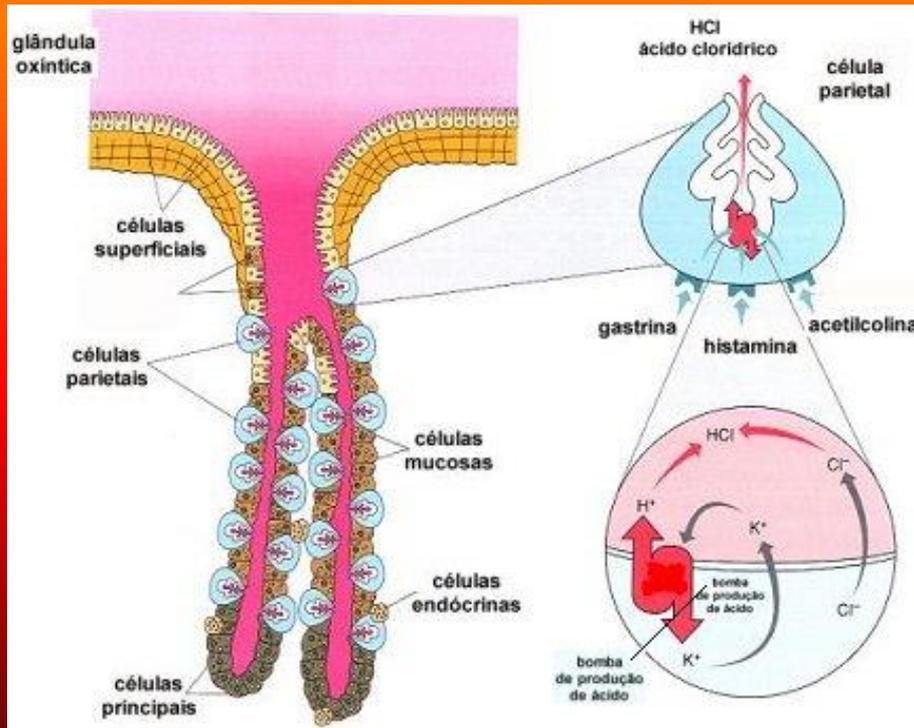


Estômago

The role of histamine H_1 and H_4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines
 Robin L. Thurmond*, Erwin W. Gelfand[‡] and Paul J. Dunford
 NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY
 VOLUME 7 | JANUARY 2008



b) Histamina também é liberada no estômago pelas “enterochromaffin-like cells (ECL)”, onde atua nas células parietais para aumentar a secreção ácida. (Thurmond et al. 2008)



Antagonistas H₁

Ações Farmacológicas

↓ Prurito

↓ Edema (redução da permeabilidade das vênulas póscapilares)

↓ Vasodilatação

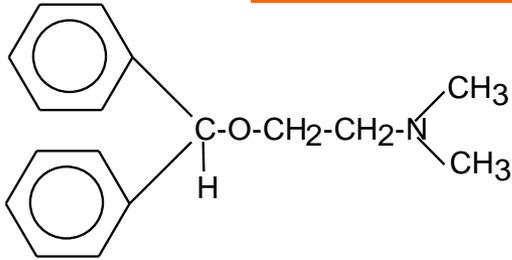
↓ Broncoconstrição

Anti-emética / anti-cinetósica

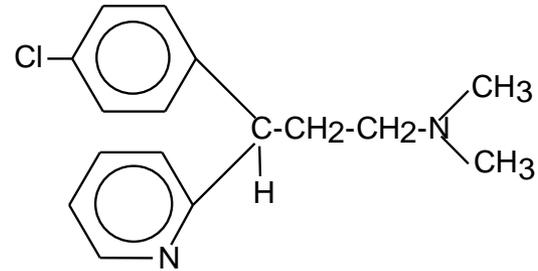
Sedação / sonolência

Anti-muscarínica

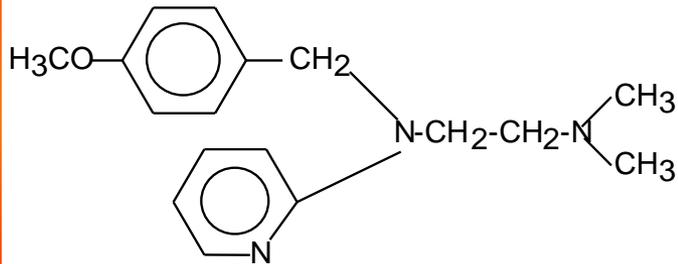
Antagonistas H₁



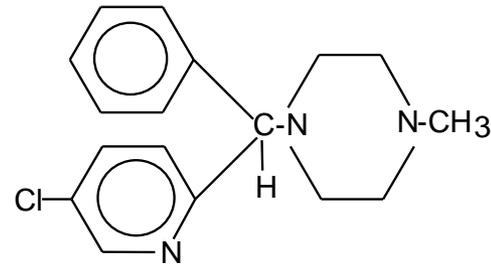
DIFENDRAMINA (ETANOLAMINA)



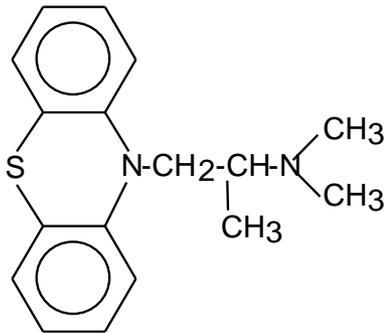
CLORFENIRAMINA (ALQUILAMINA)



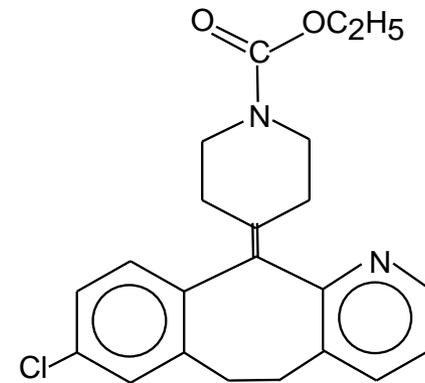
PIRILAMINA (ETILENODIAMINA)



CLORCICLIZINA (PIPERAZINA)



PROMETAZINA (FENOTIAZINA)



LORATADINA (PIPERIDINA TRICÍCLICO)

Antagonistas H₁

Fármaco	Duração acção (h)	Características
Etanolaminas:		Sedação
Dimenidrato	4 – 6	Enjoo do movimento
Difenidramina		
Piperazinas:		Sedação
Hidroxizina	6 – 24	Prurido
Alquilaminas:		
Bromofeniramina	4 – 6	Sedação ligeira
Dexbromofeniramina		
Clorfeniramina	4 – 6	Sedação ligeira
Dexclorfeniramina		
Fenotiazinas:		Sedação
Prometazina	4 – 6	Anti-emético
Dimetindeno	6 - 8	

Actions of Older Antihistamines

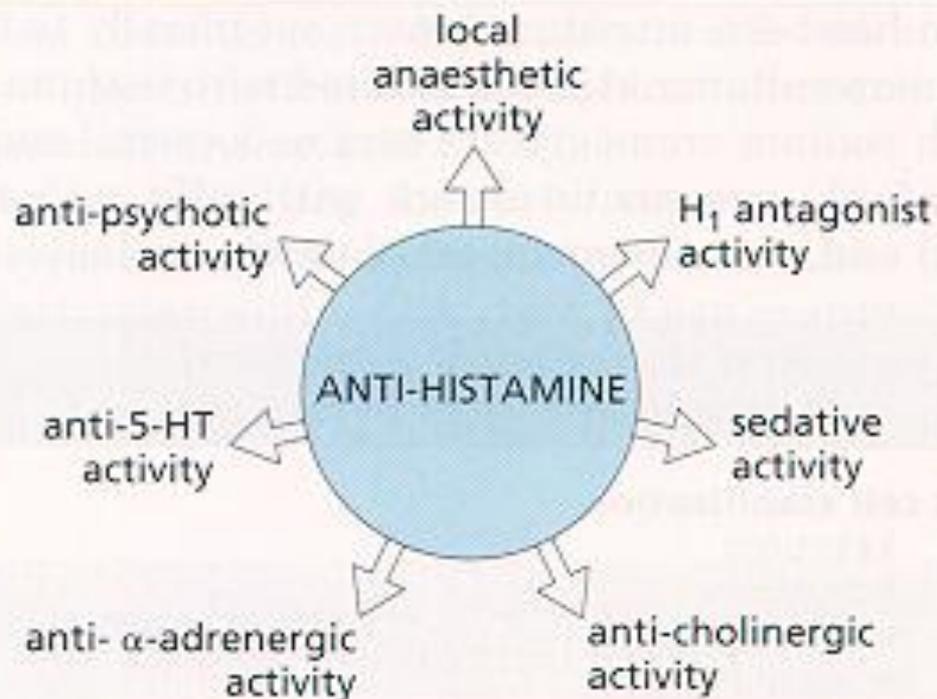


Fig. 15.9 Some unwanted effects of antihistamines.

Antagonistas H₁

2ª geração

Fármaco	Duração acção (h)	Características
Fexofenadina	12 (24)	
Astemizol	18 – 24	Início de acção lento
Terfenadina	12	
Loratadina	18 – 24	
Desloratadina	18 – 24	Metabolito activo da loratadina
Cetirizina	18 – 24	Ki = 6,3 nmol/L
Levo cetirizina	24	Ki = 3,2 nmol/L
Buclizina	6 – 10	
Mizolastina	24	↑ QT, xerostomia, diarreia, sonolência
Oxatomida	12	Estabiliza o mastócito Sedação ligeira

Antagonistas H₁

Efeitos Indesejados/Reações adversas

- Anti-muscarínicos
(parassimpaticolíticos)
- Sedação / excitação em crianças
- Teratogénicos
- Reacções alérgicas em preparações tópicas

Antagonistas H₁

Atividade anti-Muscarínica

AUSENTE	MODERADA	ACENTUADA
PIPERIDINAS	ALQUILAMINAS	ETANOLAMINAS
Astemizol Terfenadina Loratadina	Bromfeniramina Clorfeniramina Dexclorfeniramina Tripolidina	Clemastina Dimenidrato Difenidramina
		FENOTIAZINAS
		Prometazina Trimeprazina
		PIPERAZINAS
		Hidroxizina

Antagonistas H₁

Indicações Terapêuticas

- Dermatoses (urticária, prurido, edema angioneurótico, etc.)
- Rinite alérgica
- Asma (?)
- Resfriado comum
- Enjoo do movimento
- Associação a analgésicos opiáceos
expansores do plasma
tubocurarina

Table 1 Current therapies for atopic diseases

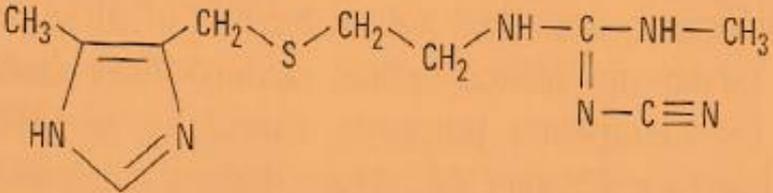
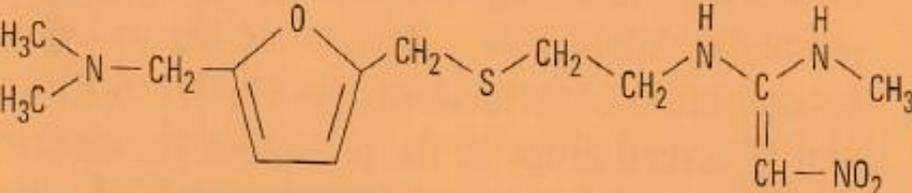
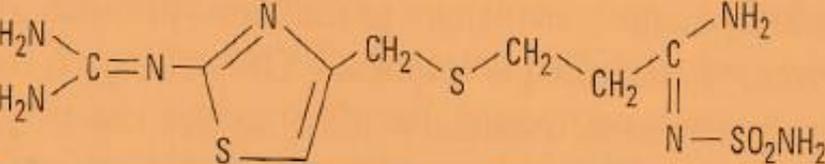
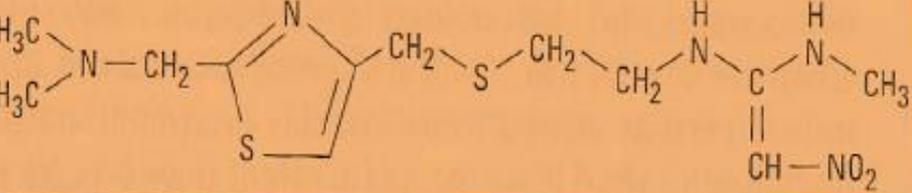
	Asthma	Allergic rhinitis	Eczema	Atopic conjunctivitis	Anaphylaxis
Topical corticosteroids	+++	+++	++	+++	—
Bronchodilators	+++	—	—	—	+++ (adrenaline)
Theophylline	++	—	—	—	—
Cromones	+	+	—	++	—
Antihistamines	—	++	+	—	+
Antileukotrienes	+	—	—	—	—

.....
Key: +++, highly effective; ++, effective; +, weakly effective; — ineffective.

Cimetidina

- Ginecomastia e galactorreia
 - ↓ Espermatozóides e impotência (transitória)
 - ligação aos receptores dos androgéneos
 - inibição do catabolismo do estradiol (Cyp 450)
- Diversas interações por inibição da CYP3A4

Antagonistas H₂

Drug	Bioavailability (Oral)	V _d	t _{1/2β}	Elimination
Cimetidine 	30–80%	0.8–1.2 L/kg	1.5–2.3 hours, increased in severe renal failure	Mostly renal. Major metabolite, S-oxide.
Ranitidine 	30–88%	1.2–1.9 L/kg	1.6–2.4 hours, increased in severe renal failure	Mostly renal. Small amounts of S-oxide, N-oxide, and N-desmethyl metabolites.
Famotidine 	37–45%	1.1–1.4 L/kg	2.5–4 hours, increased in severe renal failure	Mostly renal. Major metabolite, S-oxide.
Nizatidine 	75–100%	1.2–1.6 L/kg	1.1–1.6 hours, increased in severe renal failure	Mostly renal. Small amounts of S-oxide, N-oxide, and N-desmethyl metabolites.

Antagonistas H₂

Comparison of Properties of Histamine H₂-Receptor Antagonists

	CIMETIDINE	RANITIDINE	FAMOTIDINE	NIZATIDINE
Bioavailability (%)	80	50	40	>90
Relative potency	1	5-10	32	5-10
Plasma half-life (hours)	1.5-2.3	1.6-2.4	2.5-4	1.1-1.6
Approximate duration of therapeutic effect (hours)	6	8	12	8
Relative effect on cytochrome P450 activity	1	0.1	0	0

Modified from Wolfe and Sachs, 2000.

Inibidores de liberação de Histamina

Structural Formulae of Sodium Cromoglycate and Nedocromil Sodium



Table 1 Current therapies for atopic diseases

	Asthma	Allergic rhinitis	Eczema	Atopic conjunctivitis	Anaphylaxis
Topical corticosteroids	+++	+++	++	+++	—
Bronchodilators	+++	—	—	—	+++ (adrenaline)
Theophylline	++	—	—	—	—
Cromones	+	+	—	++	—
Antihistamines	—	++	+	—	+
Antileukotrienes	+	—	—	—	—

.....
Key: +++, highly effective; ++, effective; +, weakly effective; — ineffective.

Histórico e química

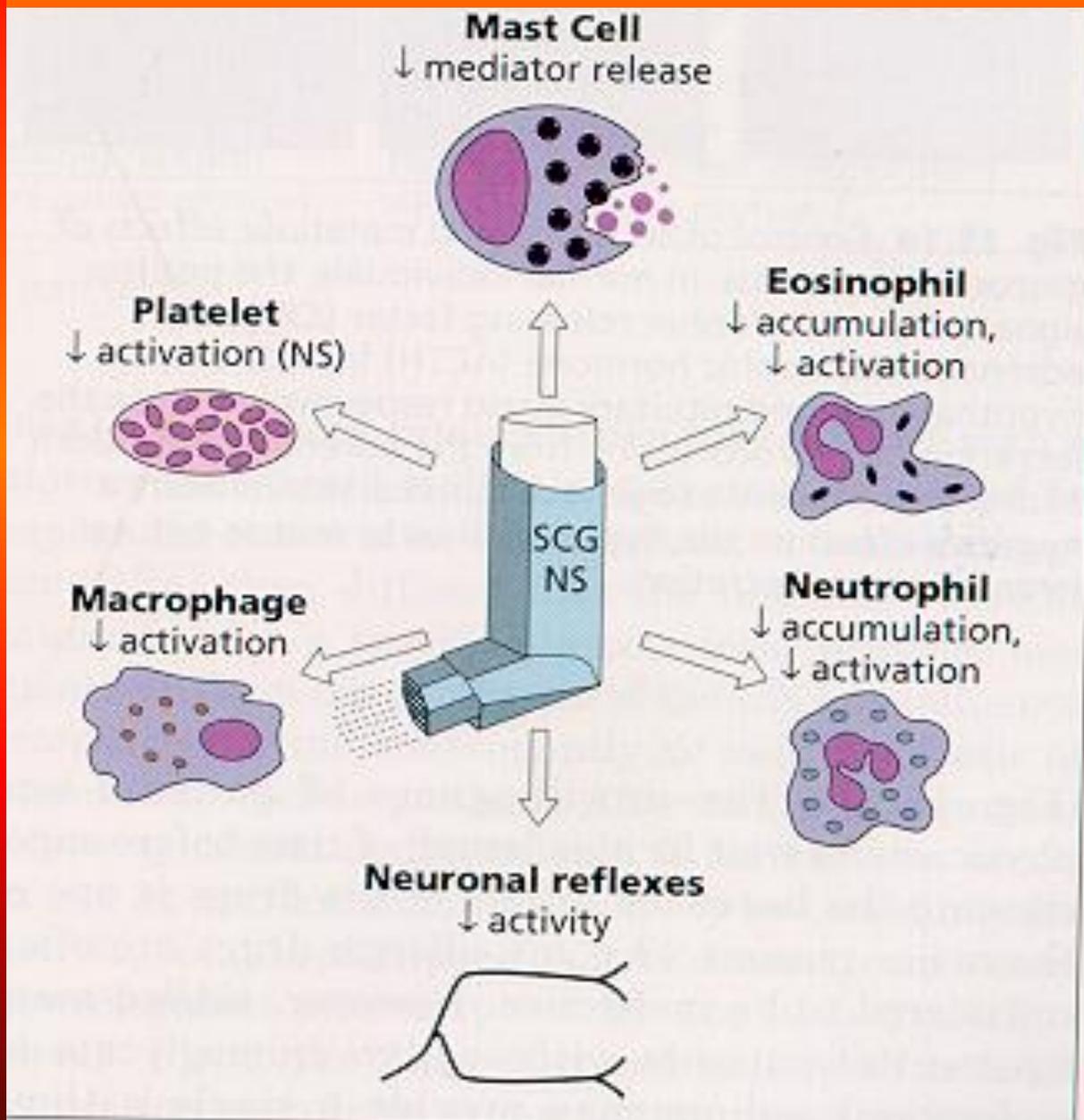
- O cromolin (CS) foi sintetizado em 1965 como parte de uma tentativa para aprimorar a atividade broncodilatadora do *quelin* (cromona derivada da planta *Ammi visnaga*);
- O CS não possui ação broncodilatadora mas inibiu o broncoespasmo e a liberação de histamina e outros autacóides provocada por alérgeno;

Histórico e química

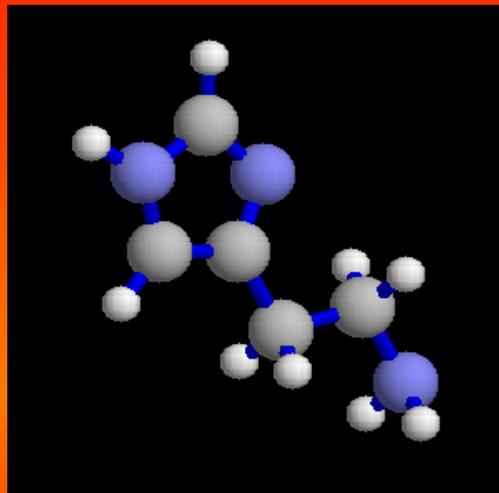
- Mecanismo de ação não elucidado:
 - i. estabiliza a membrana,
 - ii. afeta os níveis intracelulares de cálcio,
 - iii. Afeta canais de cloreto,
 - iv. induz fosforilação da miosina uma proteína do citoesqueleto de MCs.

- Somente 1% da dose oral é absorvida
- Excretada inalterada na urina e bile
- Pico de concentração plasmática = 15 minutos após a inalação
- $t_{1/2}$ = 45 a 100 minutos

Ações do Cromoglicato e Nedocromil



Histamina e anti-histamínicos



Obrigado pela atenção!

Prof. Marcelo Cossenza, PhD.

E-mail1: cossenza@centroin.com.br

E-mail2: cossenza@vm.uff.br