

# BOLETIM DA FACULDADE DE FARMÁCIA DE COIMBRA



**SEPARATA**

**Estudo comparativo do efeito produzido pela Mepiramina  
(antagonista H<sub>1</sub>) e Cimetidina (antagonista H<sub>2</sub>),  
na resposta do ileon de cobaio à Histamina.<sup>(1)</sup>**

I.V. FIGUEIREDO\* ; M.M. CARAMONA\*\*

Laboratório de Farmacologia  
Faculdade de Farmácia de Coimbra

\* Alunos

\*\* Professor Associado

---

**RESUMO**

1. O objectivo do nosso trabalho consiste na comparação do efeito exercido por um antagonista de tipo H<sub>1</sub>, Mepiramina e um antagonista de tipo H<sub>2</sub>, Cimetidina, na resposta contráctil do ileon de cobaio à Histamina;
2. A escolha da Mepiramina como bloqueador dos receptores H<sub>1</sub> deve-se ao facto de existirem numerosos trabalhos realizados, muitos deles utilizando o ileon de cobaio, [1;2;3;4] demonstrando que se trata de um antagonista com elevada selectividade e afinidade para estes mesmos receptores;  
A Cimetidina bloqueia igualmente de forma notável os receptores de tipo H<sub>2</sub>, como acontece, por exemplo, ao nível do útero de rata e do miocárdio do cobaio. No entanto, o principal papel deste antagonista é, sem dúvida, a inibição da secreção de ácido a nível do estômago [5;6].

**ABSTRACT**

1. The aim of this work is to compare the effect of the administration of Mepiramine, an H<sub>1</sub>-antagonist, with that produced by Cimetidine, an H<sub>2</sub>-antagonist, over the contractile responsiveness of Guinea-pig ileum to Histamine.
2. The choice of Mepiramine as H<sub>1</sub>-receptor blocker was due to the amount of studies performed with that drug, some of them using the Guinea-pig ileum, showing its high selectivity and affinity as an H<sub>1</sub>-receptor antagonist.  
Cimetidine, just as well, blocks in a remarkable way the H<sub>2</sub>-receptors such as, for instance, over the she-rat uterus and the Guinea-pig myocardium. However, the main role of this antagonist is, undoubtedly, to inhibit the secretion of gastric hydrochloric acid.

**Palavras Chave**

Histamina; Mepiramina; Cimetidina; Receptores H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>; Agonismo; Antagonismo.

1 - Trabalho adaptado das Provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica da Licenciada Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira, intitulado «Identificação dos Receptores de Histamina em ileon de cobaio: influência do bloqueio dos receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos», apresentadas em 3-4 de Fevereiro de 1992.

### Key Words

Histamine; Mepiramine; Cimetidine; H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub> Receptors ; Agonism; Antagonism.

---

### INTRODUÇÃO

A Histamina (histo=tecido) é uma amina biogénica produzida pelas células vivas. Tal como o seu próprio nome indica, ela aparece em muitos tecidos e em quase todas as formas de vida. Foi detectada primeiramente em extractos de centeio e actuava como estimulante uterino, tendo sido obtida, por síntese, em 1907 (Windaus). Quando Dale e Laidlaw (1910;1911) submeteram a Histamina a um estudo farmacológico intensivo, verificaram que ela estimulava o músculo liso e que apresentava uma intensa actividade vasoconstrictora. Nesse mesmo ano foi demonstrada a sua existência na mucosa intestinal.

Actualmente, é sabido que esta amina endógena participa em diferentes mecanismos fisiológicos, incluindo processos alérgicos, traumáticos, regulação da secreção gástrica, mediador nos processos inflamatórios e como neuro-transmissor do Sistema Nervoso Central. Existe um grande número de fármacos, conhecidos como anti-histamínicos, capazes de antagonizar muitos dos efeitos da Histamina; ao contrário, existem outros agentes com capacidade de promover a sua libertação para a circulação sanguínea, a partir dos locais de armazenamento tecidual, desencadeando sintomatologia específica.

Presentemente, os receptores histaminérgicos encontram-se sub-divididos em três tipos principais: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>. Esta identificação foi estabelecida com base em estudos quantitativos, *in vitro*, de preparações de tecidos periféricos e cerebrais.

Os receptores H<sub>1</sub> foram inicialmente descritos por Ash e Schild em 1966, como uma classe de receptores de Histamina sensíveis, em baixas concentrações, aos anti-histamínicos clássicos (actualmente antagonistas H<sub>1</sub>), como a Mepiramina. As respostas mediadas por este tipo de receptores incluem, de um modo geral, a contracção de grande parte da musculatura lisa, tal como acontece na traqueia e íleon de cobaio [7;8]. Verificava-se, no entanto, que uma parte das respostas à Histamina eram completamente refractárias aos antagonistas H<sub>1</sub>, como por exemplo à Mepiramina. Estavam incluídas neste grupo a estimulação da secreção ácida gástrica, a resposta cronotrópica da aurícula do cobaio, o relaxamento do útero da rata e da traqueia do gato. Surge então uma nova classe de receptores, identificada como receptores H<sub>2</sub> da Histamina, para os quais o primeiro antagonista selectivo encontrado foi a Burimamida [9]. Este tipo de receptores encontram-se essencialmente na membrana das células parietais da mucosa gástrica, células musculares lisas vasculares, células miocárdicas e do nódulo sino-auricular, em

diversos leucócitos e nos mastócitos e basófilos, comportando-se desta forma como autorreceptores.

Foi recentemente demonstrado, em cortes de cérebro de rato, que a Histamina inibe a sua própria síntese e libertação por um processo de feed-back negativo, a nível das terminações nervosas histaminérgicas. Estas respostas foram então designadas como mediadas por receptores de tipo H<sub>3</sub>, de características farmacológicas distintas dos receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> [10;11].

Torna-se agora mais fácil entender o porquê das acções farmacológicas da Histamina apresentarem características diferentes, com intensidade variável, consoante a espécie animal considerada, bem como o tipo de tecidos estudados. Estas acções resultam, de facto, da activação de determinados receptores para a Histamina, selectivamente estimulados por agonistas específico e bloqueados por antagonistas competitivos, igualmente específicos.

## MATERIAL E MÉTODOS

A partir de cobaios machos de aproximadamente 300-350g de peso, obtiveram-se tiras de fleon com cerca de 2cm de comprimento, que foram montadas com uma tensão de 0,5-1g. As tiras ficam mergulhadas no líquido nutritivo, Krebs-Henseleit, com a seguinte composição (milimolar): NaCl, 119; KCl, 4,75; CaCl<sub>2</sub>, 2,54; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,2; MgSO<sub>4</sub>, 1,2; NaHCO<sub>3</sub>, 25,3; GLUCOSE 11,1.

O líquido é mantido a 37°C e saturado com 95% O<sub>2</sub> e 5% CO<sub>2</sub>.

O animal é sacrificado e dissecado, sendo feita a colheita do fleon, bem como a montagem das tiras no sistema para estudo de órgãos isolados.

A experiência decorre em duas fases:

- numa primeira fase, após montagem das tiras de fleon, obtêm-se curvas concentração-resposta a doses cumulativas de Histamina, com concentrações variando entre 10<sup>-6</sup>M e 10<sup>-2</sup>M;
- numa segunda fase da experiência, pretende-se observar os efeitos obtidos com a utilização de antagonistas da Histamina, procedendo-se a incubações prévias de 45 minutos com Mepiramina (antagonista H<sub>1</sub>) nas concentrações de 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M e 10<sup>-8</sup>M, e de 20 minutos com Cimetidina (antagonista H<sub>2</sub>) nas concentrações de 10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M e 10<sup>-7</sup>M, procedendo-se em seguida ao registo das curvas concentração-resposta à Histamina.

**RESULTADOS:**

**- Influência exercida pelo bloqueio dos receptores tipo H<sub>1</sub> pela Mepiramina.**

A Mepiramina, bloqueador dos receptores H<sub>1</sub>, altera de forma significativa a resposta contráctil do íleon de cobaio, na presença de Histamina, comportando-se desta forma como antagonista (figura 1 e tabela 1). Verifica-se um deslocamento paralelo da curva concentração-resposta para a direita, concentração dependente, sem alterações de formato e, atendendo ao valor obtido para a Constante de Hill, poderemos pensar num tipo de antagonismo competitivo reversível. Se nos debruçarmos sobre os valores de pA<sub>2</sub> e de potênciação de efeitos, verificamos uma concordância com as informações retiradas das representações gráficas.

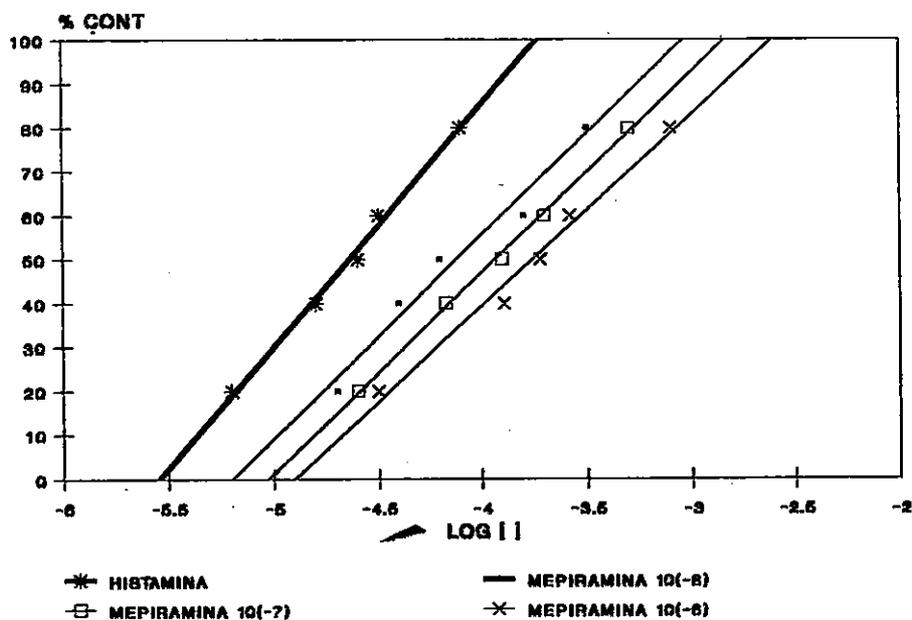


Tabela 1 - resultados obtidos da curva dose-resposta à Histamina antes e após incubação com Mepiramina

	[I]	n	DE <sub>50%</sub>	pA <sub>2</sub> (1)	Pot. Acção(2)	Constante Hill
Histamina	10 <sup>-2</sup> M	48	1,78x10 <sup>-6</sup> M			0,994
Mepiramina	10 <sup>-6</sup> M	10	1,31x10 <sup>-5</sup> M	±0,006	7,41X	0,983
Mepiramina	10 <sup>-7</sup> M	10	9,34x10 <sup>-6</sup> M	±0,22	5,25X	0,998
Mepiramina	10 <sup>-8</sup> M	10	4,46x10 <sup>-6</sup> M	±0,006	2,51X	0,971

1 - Os resultados são apresentados em médias geométricas ± derivio padrão de média  
 2 - Relação entre DE<sub>50%</sub> após exposição a antagonista e a DE<sub>50%</sub> da situação controle

ESTUDO COMPARATIVO DO EFEITO PRODUZIDO PELA MEPIRAMINA (ANTAGONISTA H<sub>1</sub>) E CIMETIDINA...

- Influência exercida pelo bloqueio dos receptores tipo H<sub>2</sub> pela Cimetidina.

Como podemos verificar na figura 2 e tabela 2, o bloqueio dos receptores H<sub>2</sub> pela Cimetidina, produz um efeito extremamente reduzido, na resposta mediada pela Histamina. Os valores de pA<sub>2</sub> observados para as diferentes concentrações de Cimetidina, são bastante idênticos. No que diz respeito à potenciação de acção induzida, apresenta um ligeiro acréscimo, no entanto sem significado estatístico

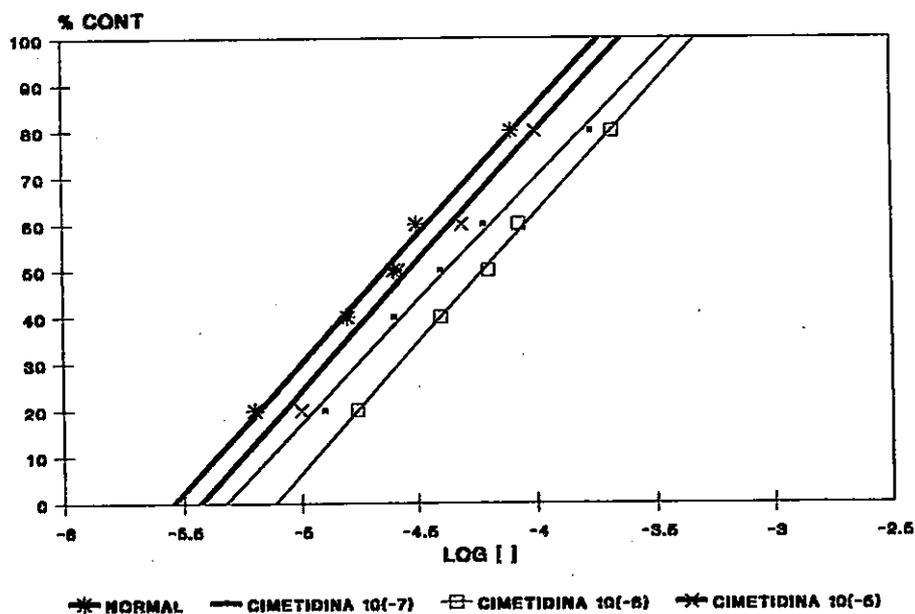


Tabela 2 - Resultados obtidos da curva dose-resposta à Histamina antes e após incubação com Cimetidina

	[I]	n	DE <sub>50%</sub>	pA <sub>2</sub> (1)	Pot. Acção(2)	Constante Hill
Histamina	10 <sup>-2</sup> M	48	1,78x10 <sup>-6</sup> M			0,994
Cimetidina	10 <sup>-5</sup> M	10	1,85x10 <sup>-6</sup> M	±0,226	1,04X	0,980
Cimetidina	10 <sup>-6</sup> M	10	2,84x10 <sup>-6</sup> M	±0,136	1,6X	0,985
Cimetidina	10 <sup>-7</sup> M	10	2,67x10 <sup>-6</sup> M	±0,113	1,5X	0,991

1 - Os resultados são apresentados em média geométrica ± desvio padrão da média  
 2 - Relação entre DE<sub>50%</sub> após exposição a antagonista e a DE<sub>50%</sub> da situação controle

**Em conclusão:**

Os resultados obtidos para as curvas concentração-resposta avaliados em função da potênciação de acção, dos valores de  $pA_2$  e constante de Hill, para a Mepiramina e Cimetidina, permitem evidenciar a existência de apenas um único tipo de receptores histaminérgicos, tipo  $H_1$ , no íleon de cobaio.

Tratando-se de uma metodologia simples, de fácil aprendizagem e execução não morosa, podemos então afirmar que estamos na presença de uma excelente preparação para o estudo de antagonistas e agonistas dos receptores  $H_1$  de Histamina, especialmente indicada para a compreensão e aprendizagem de raciocínios básicos do mecanismo de acção deste grupo de fármacos.

**Bibliografia**

- 1 - DONALDSON, J. et Hill S.J. - Selective enhancement of histamine  $H_1$ -receptor responses in guinea-pig ileal smooth muscle by 1,4-dithiothreitol. *Br. J. Pharmacol.* 1986, (87), 191-199
- 2 - DONALDSON, J. et Hill S.J. - 1,4-dithiothreitol-induced changes in histamine  $H_1$ -agonist efficacy and affinity in the longitudinal smooth muscle of guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmacol.* 1987, (90), 263-271
- 3 - DONALDSON, J. et Hill S.J. - Histamine-induced inositol phospholipid breakdown in the longitudinal smooth muscle of guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmacol.* 1985, (85), 499-512
- 4 - DONALDSON, J. et Hill S.J. - Histamine-induced hydrolysis of polyphosphoinositides in guinea-pig ileum and brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1986, (124), 255-265
- 5 - GARRET, J et Brandão, F. - Histamina, anti-histamínicos e inibidores da desgranulação dos mastócitos. In *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*, 1º Vol, 2ª ed., Porto. 1987, cap.26, 462-486
- 6 - FELDRAN, M et Burton, M.E. - Histamine  $H_2$ -receptor antagonists. *The New England Journal of Medicine.* 1990, (323), 1672-1630
- 7 - ARUNLAKSHANA, O. et Schild, H.O. - Same quantitative uses of drug antagonists. *Br. J. Pharmacol Chemother.* 1959, (14), 153-161
- 8 - ASH, A.S.F. et Schild, H.O. - Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol Chemother.* 1966, (27), 427- 439
- 9 - BLACK, J.W. [ et al] - Definition and antagonism of histamine  $H_2$ -receptors. *Nature.* 1972, (236), 385-390
- 10 - ARRANG, J. M. [et al] - Highly potent and selective ligands for histamine  $H_3$ -receptors. *Nature.* 1987, (327), 117-123
- 11 - ARRANG, J. M. [et al] - Auto-inhibition of brain Histamine release mediated by a novel class ( $H_3$ ) of histamine receptor. *Nature.* 1983, (302), 832-837