

## PARTICIPAÇÃO DA HISTAMINA EM PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS

J. Garcia LEME \*

**RESUMO:** A biossíntese, distribuição, armazenamento e propriedades farmacológicas da histamina, bem como o seu envolvimento em processos fisiopatológicos são considerados. Indicam-se as evidências de sua participação nos fenômenos alérgicos e anafilático; nas respostas inflamatórias inespecíficas, na urticária pigmentosa e mastocitose e na etiopatogenia da úlcera péptica.

**UNITERMOS:** histamina; liberação da histamina endógena; alergia; anafilaxia; respostas inflamatórias; secreção gástrica; mastócito.

Como integrante do conteúdo de granulação de mastócitos e basófilos, ou ainda, sob forma não armazenada, a histamina encontra-se extensamente disseminada pelo organismo. Sintetizada em 1907, teve as suas ações farmacológicas analisadas minuciosamente em 1910-1911, mas só em 1927 demonstrou-se que ela era um constituinte natural dos tecidos. Desde então, grande número de evidências vem revelando a importância da sua participação em processos fisiopatológicos.

### I. Histamina Endógena: Biossíntese, Distribuição, Armazenamento e Catabolismo

A histamina é formada a partir da L-histidina, através da histidina Descarboxilase. Praticamente todos os tecidos de mamíferos contêm histamina préformada em concentração variáveis. A Tabela I indica o teor de histamina em órgãos e fluidos orgânicos no homem. Ma maioria dos tecidos a histamina fica armazenada em mastócitos, ou, no sangue, em basófilos. Pode também ser encontrada sob forma livre, isto é, não armazenada, na epiderme humana, sistema nervoso central e mucosa gastrintestinal. Sob esta última forma, a histamina poderia desempenhar papéis fisiológicos, ainda não totalmente elucidados, como, por exemplo, na regulação de funções da microcirculação.

Em mastócitos e basófilos a histamina fica armazenada em grânulos. A desgranulação dessas células permite a liberação do conteúdo granular no meio circundante, onde as substâncias farmacologicamente ativas podem exercer os seus efeitos. Uma característica desses grânulos é a sua metacromasia, isto é, a capacidade de adquirirem uma coloração da do corante utilizado. A propriedade metacromática se deve à presença de heparina nos grânulos.

A histamina é metabolizada por duas vias principais: uma que envolve a enzima diamino-oxidase, dando origem ao ácido imidazolacético; este representa cerca de 9-11% dos metabolitos da histamina encontrados na urina humana; a outra via utiliza a histamina-metiltransferase levando à transformação da amina original em metil-histamina (4-8% dos metabolitos da histamina na urina humana). Formas conjugadas do ácido imidazolacético, ou o produto de transformação da metil-histamina em ácido metil-imidazolacético, por ação da monoaminoxidase, representam a maior proporção dos metabolitos da histamina na urina. A histamina livre é encontrada numa proporção de apenas 2-3% (Schayer e Cooper, 1956).

### II. Ações da Histamina de Importância Fisiopatológica

A liberação endógena de histamina sob a influência de antígenos, venenos animais, toxinas bacterianas, composto básicos, ou por ação de estímulos lesivos vários, determina uma série de respostas do organismo afetado, frequentemente indesejáveis, e que caracterizam a importância fisiopatológica dessa substância. Essas respostas se expressam pela interação da histamina com dois tipos de receptores, H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>, e podem ser antagonizadas por anti-histamínicos específicos (anti-H<sub>1</sub> e anti-H<sub>2</sub>).

1. *Sistema Cardiovascular:* Através da atuação em receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> a histamina exerce efeitos predominantes vasodilatadores. Dilata esfíncteres pré-capilares, meta-arteríolas, arteríolas e vênulas na maioria dos territórios estudados. Prevalece um relativo gradiente de sensibilidade, de modo que as arteríolas são mais suscetíveis à ação da histamina que os esfíncteres pré-capilares e, estes, mais que vênulas. Entretanto, vasos de calibre maior que 80,  $\mu$ m sofrem contração por ação da histamina. O efeito vasodilatador da histamina, atuado sobre arteríolas *in situ*, é cerca de 50 vezes menor que o da bradicinina e cerca de 500-1000 vezes maior que o da acetilcolina (Aitura e Halevy, 1978). Através da sua ação vasodilatadora, a histamina determina uma diminuição da resistência periférica, com queda da pressão arterial.

A histamina e também outros agentes endógenos induzem alterações da permeabilidade da parede dos vasos da microcirculação. O efeito é preponderante, senão exclusivo, em vênulas de calibre entre 20 e 80  $\mu$ m e, particularmente, entre 20 e 40  $\mu$ m (Majno e Palade, 1861; Majno et al., 1961; Northover e Northover, 1969, 1970). O mecanismo parece depender da contração de fibrilas de actomiosina nas células endoteliais venulares, determinando a abertura das junções interendoteliais (Majno et al., 1969; Northover, 1975). A consequência é o extravassamento de plasma e solutos macromoleculares para o tecido intersticial adjacente, com formação de edema local. A abertura das junções interendoteliais favorece, ainda, a diapedese de células sanguíneas que podem, mais facilmente, migrar para o interstício. Não será completamente elucidado se receptores H<sub>2</sub> participam deste fenômeno. Na Tabela II indicam-se as potências da histamina, serotonina e bradicinina como fatores de permeabilidade.

Uma ação cronotrópica positiva é observada por ação da histamina atuando sobre receptores H<sub>2</sub> no coração de mamíferos *in situ* (Albinus e Sewing, 1974). Os efeitos inotrópicos parecem ser positivos e negativos.

2. *Músculo Liso:* A histamina, em geral, produz potente contração de músculos lisos. Os seus efeitos sobre esses músculos caracterizam as manifestações mais típicas da sua ação sobre as diferentes espécies. O homem reage principalmente com uma crise de dispnéia expiratória, por redução da luz bronquiolar, ou com manifestações cardiovasculares importantes. A cobaia responde com um predomínio de broncoconstrição, enquanto que a resposta do cão é, fundamentalmente, de contração da musculatura lisa do esfíncter supra-hepático, com estase sanguínea na circulação porta e hipotensão sistêmica. Contrariamente, alguns músculos lisos relaxam-se sob a ação da histamina (musculatura do brônquio de carneiro, da traquéia do gato, e útero da rata). A contração é mediada por receptores H<sub>1</sub> e o relaxamento, na maioria dos casos, por receptores H<sub>2</sub>.

\* Professor Titular do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.

Pacientes com asma brônquica são particularmente sensíveis à ação da histamina. Entretanto, fenômenos de hipersensibilidade imediata (ver abaixo) ocorrem pela intervenção não só da histamina, mas também, de outras substâncias farmacologicamente ativas liberadas no decorrer do processo.

A musculatura lisa do intestino de aves e mamíferos, principalmente nas porções mais distais (íleo) é bastante sensível à ação constritora da histamina. O íleo de cobaia, pela sua alta sensibilidade a essa amina, foi sempre muito utilizado para ensaios biológicos *in vitro* da histamina. O útero de cobaia sensibilizada libera histamina e se contrae pela exposição *in vitro* do antígeno específico, como o demonstra a clássica experiência de Dale (1913).

3. *Terminações Nervosas*: A histamina, liberada por diferentes estímulos, pode induzir o aparecimento de prurido e dor. O primeiro sintoma, entretanto, é mais característico que a dor. Potenciais aferentes em nervos cutâneos são evocados pela histamina. Através de método que consiste na exposição de pequena área da derme humana, pela aplicação local prévia de cantaridina (pápula de cantaridina) e adição tópica, sobre a área desnuda, de substâncias cuja atividade algogênica se deseja investigar, Keele e Armstrong (1964) realizaram extensas observações sobre o efeito de substâncias endógenas capazes de evocar respostas nociceptivas. A Tabela III mostra a potência de algumas substâncias testadas por esse método. Ver também Armstrong (1970).

4. *Mucosa Gástrica*: Por interação com receptores  $H_2$ , a histamina produz intensa secreção gástrica. O suco gástrico obtido é de alta acidez e rico em pepsina. Embora se trate de atuação direta da histamina sobre células da mucosa gástrica, o efeito é potenciado pela atividade vagal e pela gastrina.

5. *Células da Série Branca Sanguínea*: Receptores  $H_2$  são demonstráveis em leucócitos humanos e de outras espécies. A interação da histamina com tais receptores, em geral em altas concentrações, determina inibição de várias funções inerentes a essas células. Há bloqueio da liberação de anticorpos e linfocinas (linfócitos), redução da atividade citotóxica de linfócitos e redução na liberação de enzimas lisossomais (neutrófilos). Ver Bourne et al. (1974) e Melson et al. (1977).

### III. Receptores $H_1$ e $H_2$

Os receptores envolvidos na ação de autacóides são, geralmente, caracterizados pelo emprego de antagonistas específicos para os efeitos desses autacóides. A não disponibilidade de antagonistas, frequentemente, dificulta a investigação do papel fisiopatológico de uma substância endógena. Vale relembra que o enorme avanço da endocrinologia só foi realmente possível após o desenvolvimento de técnicas que permitiram a extirpação cirúrgica experimental das glândulas de secreção interna, criando, dessa maneira, condições para a verificação dos efeitos de carência de um determinado hormônio. Não é surpreendente, portanto, que, embora a atividade biológica da histamina já estivesse amplamente identificada por volta de 1910-1915, o passo relevante subsequente foi dado pela descoberta dos primeiros anti-histamínicos de síntese em 1937 (Bovet e Staub, 1937). Essas substâncias, hoje em grande número (mepiramina, difenidramina, clorfeniramina, pirilamina, clorciclizina, prometazina, etc.), são eficazes como bloqueadores de boa parte das ações da histamina. Outras, entretanto, como o aumento da secreção

gástrica o relaxamento de alguns músculos lisos e o efeito cronotrópico positivo no coração *in situ* ou no átrio isolado, não são afetadas por esse grupo de antagonistas. Ash e Schild (1966) caracterizaram os receptores envolvidos nos efeitos da histamina, passíveis de bloqueio por drogas do tipo da mepiramina e difenidramina, como receptores  $H_1$ . A indicação da ocorrência de receptores  $H_2$ , foi fornecida pela obtenção de drogas como a burimamida, metriamida e cimetidina, que se mostraram capazes de bloquear o aumento da secreção gástrica e os efeitos relaxantes musculares e cronotrópico positivo induzidos pela histamina (Black et al., 1972; Ganellin, 1978; Hirschowitz, 1979), sem afetar grandemente os efeitos de tipo  $H_1$ .

A caracterização dos dois tipos de receptores permitiu verificar que os efeitos estimulantes da histamina sobre músculos lisos extravasculares decorrem da interação com receptores  $H_1$ ; os efeitos gástricos, relaxantes musculares e cronotrópico positivo são devidos à interação com receptores  $H_2$ , como dito acima; e os efeitos vasculares que determinam diminuição da resistência periférica (vasodilatação) dependem da intervenção de receptores  $H_1$  e  $H_2$  (ver Owen, 1977). Não está totalmente esclarecido se receptores  $H_2$  participam de eventos que levam ao aumento da permeabilidade vascular. Embora agonistas de tipo  $H_2$  pareçam ineficazes nesse fenômeno, a cimetidina foi capaz de reduzir o aumento de permeabilidade vascular induzido pela exposição de um animal sensibilidade ao antígeno específico (Owen et al., 1980; ver também abaixo).

A interação da histamina com seus receptores, analogamente ao observado com outras substâncias, provoca *perturbações* ao nível da membrana celular, permitindo a resposta da estrutura efetora. Essas perturbações, cujas implicações não estão totalmente elucidadas, foram classificadas por Douglas (1980), à vista de grande número de evidências, segundo duas linhas fundamentais. A primeira diz respeito às alterações de permeabilidade da membrana a íons, principalmente o aumento de permeabilidade aos íons sódio e cálcio. O aumento da concentração intracelular de cálcio (livre) é relevante para as respostas de contração e secreção (músculo liso e células cromafins, respectivamente) e para a geração de impulsos nervosos. Deve-se ter em mente, entretanto, que contração e relaxamento podem ser induzidos pela histamina (e outras substâncias) em fibras lisas despolarizadas pelo potássio. A segunda refere-se à observação de que vários efeitos mediados pelos receptores  $H_2$  (secreção gástrica, cronotropismo positivo, inibição da secreção de basófilos) estão associados a concentração intracelular elevada de AMPc. Por outro lado, embora o significado seja ainda obscuro, a contração de músculos lisos (receptores  $H_1$ ) é acompanhada de aumento dos níveis de GMPc. Ambas as circunstâncias podem estar relacionadas, uma vez que o AMPc é capaz de modular as alterações de permeabilidade a íons, enquanto que o íon cálcio pode regular a atividade de enzimas responsáveis pela síntese de degradação de nucleotídeos cíclicos. Ver também Black (1975) e Goldberg et al. (1975).

A associação de anti-histamínicos receptores  $H_1$  ou  $H_2$  dentro de certos limites de dose, é de natureza competitiva. Experimentos *in vitro* mostraram que a exposição do íleo de cobaia a uma única dose de um anti-histamínico (anti- $H_1$ ), com subsequente retirada da droga, determina uma recuperação gradual e lenta da preparação no que diz respeito à sua capacidade de responder novamente ao agonista (histamina). O fenômeno, inicialmente interpretado como um processo auto-catalítico de regeneração de receptores (Rocha e Silva, 1950), foi re-interpretado, mais recentemente, como devido à circunstância de que, a respeito da retirada do antagonista do meio, a fração intimamente associada ao tecido permaneceria ligada a sítios anexos do receptor, condicionando uma competição "residual" com o agonista pelo sítio específico desse receptor - teoria da charneira - até a dissociação total (Rocha e Silva, 1978).

#### IV. Liberação de Histamina de Reservas Celulares

Estímulos físicos ou químicos podem liberar histamina por um processo lítico, citotóxico, que é acompanhado pela liberação de outros constituintes celulares. Entretanto, o que é mais relevante, as células armazenadas de histamina são capazes de secretá-la por um processo de exocitose granular, sem lesão aparente das células. Mais de 80% das reservas de amina podem ser depletadas por tal processo sem que se evidenciem alterações de permeabilidade e corantes vitais, indicando a manutenção da integralidade celular. Estímulos imunológicos (antígenos), substâncias básicas, vários polímeros, lecitinas, ATP, promovem a extrusão dos grânulos de armazenamento por mecanismos não citotóxicos. O processo secretório envolve a exocitose dos grânulos, numa primeira etapa, e a liberação de histamina e outros constituintes, para o meio circundante, numa segunda fase. Estudos ao microscópio eletrônico revelaram que pode haver fusão de grânulos previamente à exocitose. Através da fusão de membranas perigranulares com a membrana celular, os grânulos são remetidos ao meio exterior ou, simplesmente, liberam no meio circundante, o seu conteúdo. O fenômeno é gradativo, afetando inicialmente os grânulos mais próximos da superfície celular e, depois, os mais interiorizados no citoplasma do mastócito ou basófilo.

O fenômeno de exocitose depende de processos energéticos e da presença de cálcio no meio e, provavelmente, se processa através de uma série de reações enzimáticas encadeadas. Microtúbulos, microfilamentos ou proteínas contráteis podem estar envolvidos. Drogas que estimulam a formação de AMPc ou impedem a sua degradação (agonistas beta-adrenérgicos, teofilina, prostaglandinas  $E_1$  e  $E_2$ ) inibem a liberação de histamina. Os níveis intracelulares de AMPc representam, portanto, um sistema de controle da exocitose granular. O cromoglicato dissódico é um agente particularmente importante como bloqueador da liberação de histamina pelo seu emprego profilático na asma humana. É mais eficiente em processos imunológicos de liberação da histamina, sendo que o seu efeito parece relacionar-se com a inibição da fosfodiesterase. A exocitose granular, com subsequente liberação de histamina, é favorecida por estímulos de natureza colinérgica (acetilcolina, carbamilcolina). Esse fato poderia ser conseqüência do aumento das concentrações intracelulares de GMPc. A fosfatidil-serina, um constituinte normal da parede celular, capaz de interagir com íons cálcio, é, também, um fator facilitador da liberação de histamina. O sistema do complemento pode participar dos fenômenos em questão.

A exocitose granular é iniciada pela interação do agente liberador com receptores específicos na membrana do mastócito ou basófilo. O estímulo imunológico é caracterizado pela ligação do antígeno com moléculas do anticorpo ancorado na superfície celular. Os anticorpos, no homem, são imunoglobulinas de tipo IgE, capazes de se fixarem à membrana do mastócito ou basófilo através da porção Fc, permitindo, dessa maneira, que o antígeno se acople a duas moléculas do anticorpo (Figura 1).

Os grânulos citoplasmáticos contêm histamina unida à heparina, e íons zinco poderiam desempenhar um papel no armazenamento da histamina, com formação de complexos Hep-Zn-His. Sugere-se que a histamina seja liberada do complexo através de trocas catiônicas no fluido extra-celular. Outras substâncias, além da histamina e heparina são também liberadas pelo processo de exocitose. Para discussão mais ampla a respeito dos processos de liberação de histamina indicam-se as seguintes revisões: Goth e Jonson (1975); Kaliner e Austen (1975); Uvnas (1974, 1978); Goth (1978).

#### V. Fisiopatologia

1. *Anafilaxia e Alergia*: As reações de hipersensibilidade são classicamente divididas, ainda que de maneira um pouco artificial, em quatro grupos: anafiláticas, citotóxicas, mediadas por imunocomplexos e respostas celulares tardias. Está além do objetivo da presente revisão, uma análise das características diferenciais desses grupos de respostas imunes. A nossa discussão será restrita às reações de tipo I, que se caracterizam pela interação do antígeno (alérgeno) com uma classe específica de anticorpos fixados à membrana de mastócitos ou basófilos, determinando a liberação de substâncias farmacologicamente ativas pelo processo de exocitose dos grânulos de armazenamento dessas substâncias. Coube a Sir Henry Dale, no início do século, mostrar a semelhança das alterações sistêmicas provocadas pela anafilaxia com as respostas induzidas pela administração de histamina. Em uma e outra circunstância, alterações vasculares e contração de musculatura lisa, particularmente a musculatura de brônquios e bronquíolos, em algumas espécies, eram os aspectos preponderantemente observados. As reações anafiláticas, bem como as citotóxicas e as mediadas por imunocomplexos podem ser transferidas a indivíduos não sensibilizados por fatores séricos provenientes de um indivíduo sensibilizado, indicando o envolvimento de fatores humorais. Entretanto, deve-se ainda a Dale, a demonstração de que o útero isolado de cobaia sensibilizada libera histamina e se contrae pela exposição ao antígeno específico. Esse fato (anafilaxia *in vitro*) já sugeria a importância de fenômenos locais, tissulares, no desencadeamento de respostas anafiláticas.

A intensidade da resposta observada no indivíduo sensibilizado pela re-exposição ao antígeno (alérgeno) é variável, às vezes generalizada (anafilaxia sistêmica), às vezes localizada (alergia atópica). Essas respostas incluem vasodilatação de maior ou menor monta, com eventual quadro de choque circulatório; contração de musculatura lisa de brônquios e bronquíolos, com dispensa expiratória; aumento de secreções nasal, lacrimal e gástrica, ou urticária generalizada.

O fator sérico (anticorpo) envolvido nas respostas humanas é uma imunoglobulina de tipo E (IgE), com propriedades físico-químicas características (Ishizaka e Ishizaka, 1967), sendo capaz de fixar-se à superfície de mastócitos e basófilos. A interação do antígeno com a imunoglobulina determina o desencadeamento de eventos que resultam na desgranulação das células, com liberação de substâncias farmacologicamente ativas. No homem, praticamente todas as manifestações observadas podem ser correlacionadas com anticorpos de tipo IgE (Lichtenstein, 1972).

Os fenômenos responsáveis pela liberação de histamina parecem ser os mesmos envolvidos na secreção simultânea de outros agentes ativos: a substância de ação lenta da anafilaxia (SRS-A), o fator quimiotático para eosinófilos (FQE), o fator quimiotático para neutrófilos (FQN), o fator agregador de plaquetas (PAF), heparina e, possivelmente, prostaglandinas. Outras substâncias podem ser secundariamente liberadas: as prostaglandinas, através da agregação plaquetária decorrente da atividade do PAF; e cininas plasmáticas (bradicinina), através da ação enzimática de uma cininogenase de basófilos (Austen e Orange, 1875; Newball et al., 1975). Ver Figura 2.

Os fenômenos envolvidos na liberação dessas substâncias pela interação do antígeno específico com uma IgE fixada à superfície de mastócitos e basófilos, incluem decréscimo dos níveis intracelulares de AMPc, uma possível agregação de microtúbulos e aumento da permeabilidade de membrana aos íons cálcio (Lichtenstein, 1972; Kaliner e Austen 1974; Foreman et al., 1973; Sullivan et al., 1975). Além de substâncias que induzem elevação dos níveis de AMPc, como a teofilina, iso-prenalina e adrenalina, o fenômeno da exocitose pode ser bloqueado pela cochicina que afeta a função microtubular, e por excesso de histamina no meio.

A manifestação clínica das reações anafiláticas e alérgicas deve representar o efeito sinérgico dos diferentes mediadores atuando sobre diversas estruturas reagentes: vasos de pequeno calibre e músculo liso, principalmente. Entretanto, a própria histamina liberada pode bloquear funções agravantes ou pró-inflamatórias, em concentrações que, embora altas, são atingidas localmente no decorrer de processos imunes. Já nos referimos ao bloqueio da função secretória de mastócitos e basófilos por altas concentrações de histamina no meio. Além disso, outros processos, cuja importância nas reações de hipersensibilidade de tipo I, embora aparentemente remota, podem não ser desprezíveis pela própria condição de sensibilização do paciente, são afetados pela histamina. Entre esses, os efeitos citotóxicos de linfócitos T ativados; a transformação de linfócitos B em células produtoras de anticorpos; a liberação de enzimas lisossomais de neutrófilos e a interferência sobre propriedades quimiotáticas de leucócitos. Para revisão ver Plaut e Lichtenstein (1978).

2. *Respostas Inflamatórias Inespecíficas*: A inflamação é uma resposta defensiva dos organismos ao trauma. A idéia de mediação química das respostas inflamatórias decorre da observação de que, independentemente da natureza do estímulo lesivo desencadeante - químico, físico, biológico, imune a resposta do organismo é sensivelmente uniforme, manifestando-se por vasodilatação e aumento de fluxo na área afetada; extravasamento de plasma para o tecido intersticial, levando à formação de edema local; aumento relativo da viscosidade sanguínea, em consequência do extravasamento de plasma, determinando redução gradativa do fluxo, que pode terminar em estase sanguínea; marginalização leucocitária e diapedese de células dotadas ou não de capacidade fagocitária. Associadamente ocorre um aumento de temperatura na região atingida, resultante da vasodilatação e aumento de fluxo. Manifestam-se, ainda, hiperalgesia e dor.

Pequenas modificações podem ocorrer, dependendo do tecido ou órgão atingido, mas alterações marcantes deste quadro padronizado, em geral, são observadas apenas quando fatores estranhos a ele, como deficiência nutricional, disfunções hormonais ou discrasias sanguíneas, coexistem no organismo atingido.

É inquestionável que a ocorrência de manifestações tão uniformes, desencadeadas por estímulos diversos e precedidas por fenômenos complexos, decorre da intervenção de substância endógenas, liberadas ou ativadas pela atuação do estímulo lesivo. A resposta inflamatória é, fundamentalmente, a expressão das ações farmacológicas dessas substâncias, os *mediadores químicos* da resposta inflamatória.

A procura de evidências para a mediação química da resposta inflamatória inicia-se com a descrição da tríplice reação na pele humana, por Lewis (1927). Lewis mostrou que a aplicação de estímulos lesivos ou a injeção de histamina, por via intracutânea, desencadeavam um tríade característica de sinais que compreendia: vasodilatação (*eritema primário*) na região de aplicação do estímulo, seguida de aparecimento de edema local e dilatação arteriolar à distância, desencadeada por reflexos axônicos, constituindo um *eritema secundário* envolvente. A importância da observação de Lewis está em que se demonstrava, pela primeira vez, que uma substância endógena, a histamina, quando injetada na derme, era capaz de produzir alterações locais que mimetizavam uma resposta inflamatória aguda. E mais: se em lugar da histamina se aplicasse um estímulo lesivo de moderada intensidade, também se produzia a tríplice reação, sugerindo que o estímulo induzisse a liberação de histamina na pele. A histamina podia, portanto, ser considerada um mediador químico

da resposta inflamatória. Com o advento da era dos antihistamínicos de síntese, que se inaugurou cerca de dez anos mais tarde, ficou patente que, embora alguns elementos da resposta inflamatória pudessem ser abrandados e a própria resposta retardada pela administração dessa substância, previamente à aplicação do estímulo lesivo, o anti-histamínico não podia ser considerado, propriamente, um agente anti-inflamatório. A partir de então, modelos experimentais vários permitiram a demonstração do envolvimento de um grande número de substâncias endógenas na gênese e manutenção da resposta inflamatória. Em outras palavras, a resposta inflamatória é multimediada. Esses diversos mediadores, atuando sinergicamente, permitem o aparecimento das alterações morfo-funcionais características do processo inflamatório. Para informações mais minuciosas ver Rocha e Silva e Garcia Leme (1972); Garcia Leme (1977, 1981).

São critérios para que um agente endógeno possa ser encarado como mediador da resposta inflamatória: ser capaz de induzir, através de suas propriedades farmacológicas e em concentrações compatíveis com suas reservas no tecido, as alterações morfológicas e fisiológicas que caracterizam o processo; ser detectado durante o desenvolvimento do processo (identificação por métodos químicos ou farmacológicos) no exudato inflamatório; a utilização de antagonistas específicos deve diminuir a intensidade do processo ou, pelo menos, o elemento no processo primariamente dependente do agente em questão; a redução experimental de suas reservas naturais, previamente à aplicação do estímulo lesivo, deve atenuar as manifestações observadas. A Tabela IV indica uma série de substâncias consideradas, presentemente, como mediadores químicos da resposta inflamatória.

Além de quimicamente mediada, a resposta inflamatória sofre influências de fatores diversos do organismo que atuam como moduladores dessa resposta, permitindo a sua adequação à intensidade e persistência do estímulo desencadeante. Hormônios (insulina, glucagon, corticosteróides), a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, fatores nervosos e celulares são relevantes elementos moduladores da resposta inflamatória (Garcia Leme, 1981).

Embora não se pretenda, nesta revisão, oferecer uma análise extensa da fisiopatologia da resposta inflamatória, é necessário ter em mente o quadro das alterações morfo-funcionais característico do processo. O eritema decorre da dilatação e engurgitamento de capilares e arteríolas na área lesada. O aumento de fluxo sanguíneo está na dependência de uma alteração temporária da fisiologia dos esfíncteres pré-capilares que perdem a sua intermitência operacional, permanecendo prévios por tempos mais longos e, consequentemente, permitindo uma maior aporte de sangue à região afetada, como também, um aumento da superfície de trocas entre vasos e tecido intersticial. O extravasamento de plasma é a etapa imediata, acumulando-se líquido e macro-moléculas (proteínas) no interstício adjacente (edema). Essa situação se efetua pela abertura das junções interendoteliais (venulares), por onde plasma e elementos figurados do sangue extravasam (Majno e Palade, 1961; Majno et al., 1961) Resulta dessa condição um aumento relativo da concentração de eritrócitos a nível capilar, com retardo ou estase do fluxo sanguíneo, o que favorece a marginação leucocitária e migração de leucócitos para o tecido. Se há lesão vascular intensa, aparecem áreas de micro-hemorragias. O líquido extravasado embebe as estruturas adjacentes, produzindo uma distensão do tecido conectivo, que leva à compressão de filetes nervosos sensitivo, o que, em alguns casos, é um fator adicional para o aparecimento de dor. O abaixamento do pH do meio e a liberação ou ativação de substâncias algogênicas, afetam dire-

tamente as estruturas nervosas, determinando, primariamente, a instituição do quadro doloroso.

Presentemente, interessa-nos aquilatar a contribuição relativa da histamina nos fenômenos apontados. Considere-se, entretanto, que essa amina é apenas um elemento na complexa cadeia de eventos que representam o processo, e que a sua ação deve ser encarada no conjunto das ações de outros mediadores. A liberação de histamina de suas reservas celulares efetua-se por estímulos vários, como vimos, através de processos citotóxicos ou não. Atuando como vasodilatador e como fator de permeabilidade, ela contribui para as alterações vasculares observadas e a sua presença, conjuntamente com outros mediadores, pode ser detectada na linfa que drena áreas inflamadas (Medeiros et al., 1981), o que indica a sua liberação no decorrer do processo. Além disso, o prévio tratamento com anti-histamínicos promove, muitas vezes, um retardo no desenvolvimento da resposta inflamatória, sem entretanto, bloqueá-la. O papel de receptores  $H_1$  e  $H_2$  na mediação das respostas inflamatórias cutâneas produzidas por histamina exógena e pela liberação de histamina endógena foi recentemente investigado por Owen et al. (1980). A histamina e um agonista específico para receptores  $H_1$  produziram vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema, enquanto que um agonista específico para receptores  $H_2$ , produziu apenas vasodilatação. A mepiramina (anti-histamínico anti- $H_2$ ) e a cimetidina (anti-histamínico anti- $H_2$ ), isolada ou associadamente, reduziram a resposta vasodilatadora promovida pela histamina, sendo a associação de ambas as drogas mais efetiva que o emprego isolado de cada uma delas. A mepiramina, mas não a cimetidina, aboliu, ainda, a resposta de aumento de permeabilidade vascular induzida pela histamina exógena. Ambas as drogas, entretanto, reduziram as respostas vasculares gerais (vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular) decorrentes de uma reação de anafilaxia cutânea, o que permite supor a intervenção de receptores  $H_2$  nos fenômenos de permeabilidade vascular, apesar do fato de um agonista específico para  $H_2$  ter-se mostrado ineficaz como fator de permeabilidade. Essas observações exigem, portanto, novas investigações no sentido da verificação do envolvimento ou não de receptores  $H_2$  em fenômenos de aumento de permeabilidade vascular induzidos pela histamina. Em nosso laboratório, experimentos recentes mostraram que a 4-metil-histamina, que atua preferencialmente em receptores  $H_2$ , embora menos eficaz que a histamina e que a 2-metil-histamina, que age preferencialmente em receptores  $H_1$ , é capaz de produzir aumento de permeabilidade vascular quando injetada intracutaneamente no rato (Figura 3, segundo Araujo Reis, Sudo e Garcia Leme, resultados não publicados).

As propriedades vasodilatadoras da histamina não dependem necessariamente de uma ação direta sobre o músculo liso vascular. Além de uma possível influência sobre o tóno simpático a que estão normalmente submetidos os vasos da microcirculação, a vasodilatação induzida pela histamina pode estar relacionada com o aumento da permeabilidade vascular que ela evoca. Esse fenômeno resultaria em alterações osmóticas da composição do líquido extra-celular que já seriam suficientes para explicar uma vasodilatação subsequente, uma vez que a hiperosmolaridade é capaz de, não só inibir a reatividade do músculo liso vascular, como também a transmissão adrenérgica periférica (ver Vanhoutte, 1978, para informações adicionais). Vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular no caso da histamina (e também da bradicinina, serotonina, etc) porém, portanto, ser fenômenos altamente correlacionados.

A histamina produz prurido e, em concentração mais elevadas, pode gerar fenômenos dolorosos (Keeke e Arms-

trong, 1964). Em áreas lesadas ou no tecido de granulação, é possível demonstrar-se uma alta capacidade geradora de histamina, provavelmente pela atividade de uma histidina-descarboxilase induzida. A histamina assim formada não se encontraria armazenada, mas sob forma "livre", podendo difundir-se pelos tecidos.

Finalmente, devemos lembrar que a histamina em altas concentrações, pode bloquear funções consideradas como pró-inflamatórias. Este aspecto foi discutido na secção precedente.

Em conclusão, a histamina é um elemento usualmente presente no curso de desenvolvimento de respostas inflamatórias agudas, sendo oriunda da desgranulação de mastócitos, principalmente. Tem ações vasculares potentes e preenche os requisitos essenciais para ser encarada como um dos mediadores das respostas dos organismos ao trauma.

3. *Liberação de histamina por compostos básicos de importância terapêutica, toxinas e venenos:* Grande número de compostos orgânicos básicos, de importância terapêutica, é capaz de promover liberação de histamina, independentemente de mecanismos imunológicos. Não se trata, portanto, de alergia drogas, mas de uma ação direta da substância sobre as células armazenadoras da amina. No caso de alergia a drogas, estas funcionam como haptenos e o mecanismo final de liberação de histamina é de natureza imunológica.

Drogas com capacidade para produzir uma liberação direta de histamina determinam no homem uma sintomatologia característica dos efeitos da histamina: vasodilatação periférica, prurido, edema, broncoespasmo, taquicardia, queda de pressão arterial e distúrbios gastrintestinais. O mecanismo da liberação assemelha-se, em muitos aspectos, aos observados nas reações antígeno-anticorpo. Concomitantemente, há secreção de outros agentes ativos, como a heparina, SRS-A, etc. A liberação por compostos básicos é observada *in vivo* e *in vitro* e em muitas espécies animais. Entre os compostos ativos de interesse terapêutico citam-se: procaina, tiramina, anfetamina, adrenalina, alguns anti-histamínicos, d-tubocurarina, succinilcolina, morfina, atropina, quinina, alguns antibióticos, contrastes radiológicos, etc. Para revisão ver Rothschild (1966), Douglas (1974); Leite et al. (1975); Uvnas (1978).

Toxinas bacterianas e venenos animais podem também induzir liberação de histamina de suas reservas celulares. Há grande semelhança entre o choque, experimental produzido por endotoxinas e o choque anafilático.

4. *Liberação de Histamina por Agentes Físicos:* Lewis já notara a estreita analogia entre a resposta triplíce na pele humana, induzida pela histamina e a provocada por diversos tipos de trauma físico.

Temperaturas elevadas liberam histamina dos tecidos. O fato é comprovado pela presença da amina em perfusatos de áreas submetidas ao aquecimento excessivo, ou pelo aumento dos níveis de histamina no sangue de pacientes e animais que sofreram queimaduras. A luz ultra-violeta provoca o aparecimento de eritema cutâneo e edema, em parte, pelo menos, devido à liberação de histamina. Exposição aos raios-X, à radiação beta e ao frio são condições adicionais de liberação da amina de suas reservas. Presume-se que o efeito dos agentes físicos se deva à lesão de mastócitos nos tecidos.

5. *Histamina e Secreção Gástrica:* A introdução de anti-histamínicos anti- $H_2$  na terapêutica de distúrbios associados à hipersecreção gástrica e a sua eficiência no controle dessas afecções, consolidou o papel da histamina como elemento de importância nas funções secretórias das células da mucosa gástrica.

A úlcera péptica ocorre, principalmente, em áreas sujeitas à influência das secreções gástricas ácidas: estômago, duodeno, porção baixa do esôfago. Hipersecreção de suco

gástrico e fatores emocionais são relevantes na patogenia de úlceras pépticas. A mucosa gastroduodenal normalmente é protegida da ação do suco gástrico pelo revestimento mucoso e pela diluição e neutralização do suco (saliva, alimentos). Embora a estimulação vagal e a gastrina sejam importantes secretagogos fisiológicos, a histamina participa dessa função de forma preponderante. Dessa maneira, o bloqueio de sua atividade, através de anti-histamínicos anti-H<sub>2</sub>, reduz a hipersecreção, constituindo-se em valioso coadjuvante terapêutico nessas condições.

6. *Urticária Pigmentosa, Mastocitose, Leucemia Mielóide e Mastocitária*: A urticária pigmentosa é uma doença crônica da pele que, em geral, se inicia no primeiro ano de vida, após a puberdade, ou mesmo na idade madura e afeta, principalmente, indivíduos do sexo masculino. Máculas, pápulas ou lesões nodulares, pigmentadas, aparecem no dorso, face, palmas das mãos e pés, com prurido intenso. Se irritadas, transformam-se em lesões urticariformes. Podem persistir durante anos e desaparecem espontaneamente. O quadro histológico indica que boa parte da derme fica tomada por mastócitos. A sintomatologia clínica é explicada pela presença e liberação de histamina nas lesões.

Nas mastocitose, agregados de mastócitos são encontrados em ossos, fígado, nódulos linfáticos, baço, etc., com secreção de altas quantidades de histamina e seus metabolitos na urina. O quadro clínico decorre, principalmente, das ações farmacológicas da histamina: urticária, prurido, hipotensão, distúrbios gastrintestinais.

A leucemia mielóide crônica se caracteriza por elevado número de leucócitos circulante e esplenomegalia. O número de basófilos é, caracteristicamente, alto. A leucemia mastocitária é a forma mais rara de leucemia, na qual a célula leucêmica é o mastócito. A liberação de histamina, com histaminemia elevada, resulta em sintomas característicos da ação dessa substância.

### Conclusões

Através de receptores de tipo H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>, a histamina exerce potentes ações no organismo. Parte dessas ações são mediadas pelos dois tipos de receptores (efeitos sobre a microcirculação), parte por receptores H<sub>1</sub> (contração de músculo liso), parte por receptores H<sub>2</sub> (secreção de suco gástrico). A liberação de histamina nas reações anafiláticas e alérgicas, na inflamação inespecífica, na urticária pigmentosa, na mastocitose e em algumas formas de leucemia, bem como a sua participação na atividade secretória de células da mucosa gástrica, justificam o empenho na compreensão da sua participação em processos fisiopatológicos. A obtenção de anti-histamínicos de síntese, capazes de atuar em um e outro tipo de receptor, redundou em elemento terapêutico importante no controle, ainda que parcial, de uma série de afecções nas quais a histamina está implicada.

TABELA I

Concentração de Histamina em Órgãos e Fluídos Orgânicos no Homem, expressa como µg da Base Livre por g ou ml. Adaptado da Vugman e Rocha e Silva (1966).

Sangue total	0,03 - 0,11
Plasma	0,001 - 0,017
Eritrócitos	0,05 - 0,20
Aorta	4,2
Coração	1,6
Duodeno	14,0
Fígado	2,5
Pulmão	6,0 - 33,0
Nervo sensitivo cutâneo	1,0 - 11,0
Nervo vago	1,4 - 2,1
Mucosa nasal	4,2 - 29,8
Pelo	1,8 - 24,0
Urina	0,03 - 1,8

TABELA II

Potência de Algumas Substâncias como Fatores de Permeabilidade. Para informações mais minuciosas ver Wilhelm et al. (1958) e Wilhelm (1973), de onde são tomados estes dados.

Substância	Potência		
	Cobaia	Rato	Coelho
Histamina	32.200	1.400	37.000
Seronina	60	16.200	20
Bradicinina	2.700.000	9.720	2.330.000

TABELA III

Doses Mínimas de Acetilcolina, Serotonina e Histamina Capazes de Evocar Dor ou Respostas Nociceptivas no Homem (Método da Pápula de Cantaridina). Segundo dados de Armstrong et al. (1953).

Substância	µg/ml
Acetilcolina	10 - 100
Serotonina	0,1 - 100
Histamina	1.000

TABELA IV

Mediadores Químicos da Resposta Inflamatória.

1. Potencialmente Responsáveis por Alterções Vasculares
  - 1a. De origem plasmática
    - Cininas (bradicinina, calidina)
    - Anafilatoxinas (C3a, C5a)
    - Fibrinopeptídeos
  - 1b. De origem tissular
    - Aminas vasoativas (histamina, serotonina)
    - Prostaglandinas
    - SRS-A
    - Proteínas lisossomais de neutrófilos
    - Fator de permeabilidade do linfonodo
    - Produtos derivados de linfócitos
2. Potencialmente Responsáveis pela Migração de Leucócitos
  - Produtos bacterianos e viróticos
  - Componentes do sistema do complemento
  - Ativador do plasminogênio
  - Fibrinopeptídeos
  - Prostaglandinas
  - Fatores quimiotáticos derivados de linfócitos
  - Fatores quimiotáticos derivados de mastócitos
3. Potencialmente Responsáveis pela Produção de Hiperalgesia e Dor
  - Prostaglandinas
  - Cininas (bradicinina)
  - Serotonina
  - (Histamina)

Figura 1 - Interação do antígeno (a) com o anticorpo (IgE) fixado à membrana do mastócito (m), ou basófilo (b), através de receptores (r).

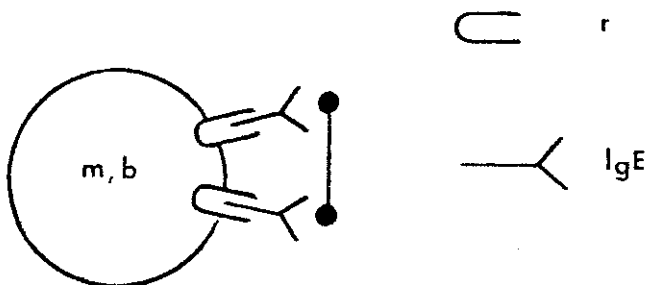


Figura 2 - Substâncias ativas liberadas do mastócito por ação de estímulos vários.

ESTÍMULO LIBERTADOR:

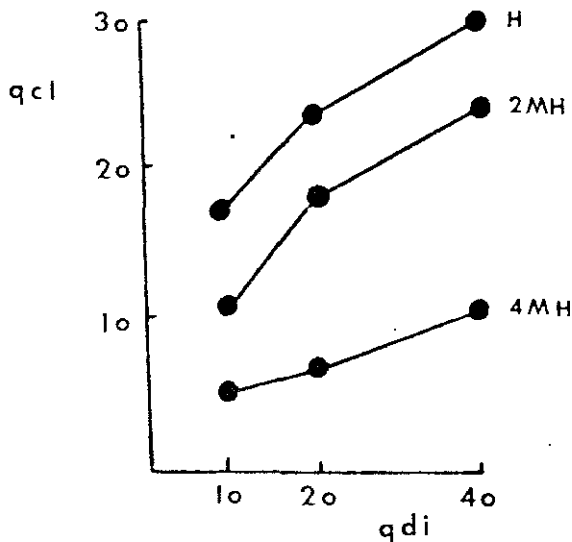
- Imune
- Compostos básicos
- Toxinas e Venenos
- Físicos

MASTÓCITO

PRODUTOS LIBERADOS:

- Histamina (PM = 111)
- Heparina (PM =  $1 \times 10^6$ )
- SRS-A (PM = 400)
- FQN (PM =  $16 \times 10^4$ )
- FQE (PM = 360 - 390)
- PAF (PM = 300 - 500)

Figura 3 - Aumento da permeabilidade vascular induzido no rato pela injeção intracutânea de histamina (H), 2-metil-histamina (2MH) e 4-metil-histamina (4MH). A intensidade da resposta foi estimada pela quantidade de corante (ug), previamente injetado por via endovenosa, extravasada por lesão (qcl). As quantidades (ug) das drogas injetadas (qdi) estão representadas em abscissas. Injeções controles de mesmo volume de solução de Ringer-Locke, utilizada como solvente para as drogas, evocaram respostas de intensidade menor que 3 µg/lesão. Minúcias do método podem ser encontradas em Garcia Leme e Wilhelm (1975). Segundo dados não publicados de Araujo Reis, Sudo e Garcia Leme.



SUMMARY - The biosynthesis, distribution, storage and pharmacological properties of histamine are reviewed. The involvement of histamine release in pathological processes is discussed, particularly in anaphylaxis and allergy, inespecific inflammatory responses and growths of mast cells. Also the participation of the amine in gastric secretion and its relevance for the pathophysiology of peptic ulceration is considered.

KEY WORDS: histamine; endogenous histamine release; anaphylaxis; allergy; inflammatory responses; gastric secretion; mast cells.



1. ALBINUS, M. & SEWING, K.F. Cardiovascular effects of burinamide and metiamide. *Agents & Actinn* 4: 222-226, 1974.
2. ALTURA, B.M. & HALEVY, S. Cardiovascular actions of histamine. In: ROCHA e SILVA, M. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1978. v. 18 pt 2 p. 1-39.
3. ARMSTRONG, D.P. In: ERDOS, E.C. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1970. v. 25 p. 434-481.
4. ARMSTRONG, D.; DRY, R.M.L.; KEELE, C.A. & MARKHAM, J.W. Observations on chemical excitants of cutaneous pain in man. *J. Physiol.* 120: 326-351, 1953.
5. USSTEN, K.F. & ORANGE, R.P. Bronchial asthma: the possible role of the chemical mediators of immediate hypersensitivity in the pathogenesis of subacute chronic disease. *Amer. Rev. respir. Dis.* 112: 423-435, 1975.
6. BLACK, J.W. Histamine receptors. In: KLINGE, E. *Proc. 6th Int. Cong. Pharmacol. Helsinki, Finish, finish Pharmacological Society, 1975.* v.1 p3-16.
7. BLACK, J. W.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, C.J.; GANELLIN, C.R. & PARSONS, E.M. Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors. *Nature*, 236: 385-390, 1972.
8. BOURNE, H.R.; LICHTENSTEIN, L.M.; MELMON, K.L.; HENNERY, C.S.; WEINSTEIN, Y. & SHEARER, G.M. Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. *Science*, 1984: 19-28, 1974.
9. BOVET, D. & STAUB, A. Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. *C.R. Soc. Biol.* 124: 547-9, 1937.
10. DALE, H.H. The anaphylatic reaction of plain muscle in the guinea-pig. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 4: 167-223, 1913.
11. DOUGLAS, W.W. Involvement of calcium in exocytosis and the exocytosis-vesiculation sequence. *Biochem. Soc. Symp.* 39: 1-28, 1974.
12. DOUGLAS, W.W. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: GOODMAN, A.; GOODMAN, L & GILMAN, A. *The pharmacological basis of therapeutics.* New York, ed Macmillan, 1980. p.609-646.
13. FOREMAN, J.A.; MONGAR, J.L. & GOMPERS, B.D. Calcium ionophores and movement of calcium ions following the physiological stimulus to a secretory process. *Nature*, 245: 249-251, 1973.
14. GANNELLIN, C.R. Chemistry and structure-activity relationship of h<sub>2</sub>-receptor antagonists. In: ROCHA e SILVA, M. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1978. v.18 pt.2 p.251-294.
15. GARCIA Leme, J. Mecanismos de regulação do desenvolvimento de reações inflamatórias. *Medicina (Ribeirão Preto)* 10: 71-85, 1977.
16. GARCIA Leme, J. Regulatory mechanism in inflammation: new aspects of autopharmacology. *Gen. Pharmacol.* 12: 15-24, 1981.
17. GARCIA Leme, J. & WITHEIM, D.L. The effects of adrenalectomy and corticosterone on vascular permeability responses in the skin of the rat. *Brit. J. exp. Pathol.* 56: 402-407, 1975.
18. GOLDBERG, N.D.; HADDOX, M.K.; NICOL, S.E.; GLASS, D. b.; SANFORD, C.H.; KUEL, F.A.Jr. & ESTENSEN, R. Biologic regulation through opposing influences of cyclic GMP and cyclic AMP: the Yin Yan hypothesis. In: DRUMOND, G.I.; GREENGARD, P. & ROBINSON, G.A. *Advances in Cyclic Nucleotide Research.* New York, ed. Raven Press, 1975. V.5. p.307-330.
19. GOTH, A. On the general problem of the release of histamine. In: ROCHA e SILVA, M. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1978. v.28 pt.2 p.57-74.
20. GOTH, A. e JOHNSON, A.R. Current concepts on the secretory function of mast cells. *Life Sci.* 16:1201-1214, 1975.
21. HIRSCHOWITZ, B.I. H-2 histamine receptors. *Ann. Rev. Pharmacol.* 19: 203-244, 1979.
22. ISHIZAKA, K. & ISHIZAKA, T. Identification of gamma E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 99: 1187-1198, 1967.
23. KALINER, M. & AUSTEN, K.F. Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylatic histamine release from rat mast cells. *J. Immunol.* 112: 664-674, 1974.
24. KALINER, M. & AUSTEN, K.F. Immunological release of chemical mediators from human tissues. *Ann. Rev. Pharmacol.* 15: 177-189, 1975.
25. KELLE, C.A. & ARMSTRONG, D. Substances Producing Pain and itch. Baltimore, *Williams & Wilkins*, 1964.
26. LEITE, M.R.; MORAES, C.R. & GARCIA LEME, J. In vitro and in vivo release of histamine by contrast media in the rat. *Acta radiol.* 16: 172-180, 1975.
27. LEWIS, T. *The blood vessels of the human skin and their responses.* London, Shaw, 1927.
28. LICHTENSTEIN, L.M. Allergy. In: BACH, F. & GOOD, R. *Clinical Immunobiology.* New York, ed. Academic Press, 1972. p.243-269.
29. MAJNO, G. & PALADE, G.E. Studies in inflammation I. Effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J. Biophys. biochem. Cytol.* 2: 571-605, 1961.
30. MAJNO, G.; PALADE, G.E. & SCHOEFL, G.I. Studies on inflammation. II. Site of action of histamine and serotonin along the vascular.
31. MAGNO, G.; SHEA, S.M. & LEVENTAL, M. Endothelial contraction induced by histamine-type mediators. *J. Cell Biol.* 42: 647-672, 1969.
32. MEDEIROS, M.C., SOUSA, M.Z.A. & GARCIA LEME, J. Permeability factors in lymph draining inflamed tissues: effect of anti-inflammatory drugs. *Bras. J. med. biol. Res.* 14: 61-67, 1981.
33. MELMON, K.L.; WEINSTEIN, Y.; POON, T.; BOURNE, H.R.; SHEARER, G.M.; COFFINO, P. & ISNEL, Receptors for low molecular hormones on lymphocytes. In: HADDEN, J.W. SPREAFICO, F. & GARATTINNI, G. *Immunopharmacology* New York, ed. Plenum Press, 1977. p. 331-356.
34. NEWBALL, H.H.; TALAMO, R.C. & LIGHTENSTEIN, L.M. Release of leukocyte kallikrein mediated by IgE. *Nature*, 254: 635-636, 1975.
35. NORTHOVER, A.M. Action of histamine on endothelial cells of guinea-pig isolated hepatic portal vein and its modification by indomethacin or removal of calcium. *Brit. J. exp. Pathol.* 56: 52-61, 1975.
36. NORTHOVER, A.M. & NORTHOVER, B.J. The effects of histamine, 5-hydroxytryptamine and bradykinin on rat mesenteric blood vessels. *J. Pathol.* 98: 265-276, 1969.
37. NORTHOVER, A.M. & NORTHOVER, B.J. The effect of vasoactive substances on rat mesenteric blood vessels. *J. Pathol.* 101: 99-108, 1970.
38. OWEN, D.A.A. Histamine receptors in the cardiovascular system. *Gen. Pharmacol.* 8: 141-156, 1977.
39. OWEN, D.A.A.; POY, E. & WOODMARD, D.F. Evaluation of the role of histamine h<sub>1</sub> - and h<sub>2</sub>-receptors in cutaneous inflammation in the guinea-pig produced by histamine and mast cell degranulation. *Brit. J. Pharmacol.* 69: 615-623, 1977.
40. PLAUT, M. & LICHTENSTEIN, L.M. Histamine, 5-hydroxytryptamine, SRS-A: discussion of type I hypersensitivity. In: VANE, J.R. & FERREIRA, S.H. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1978. v.50 pt.1 p.345-373.
41. ROCHA e SILVA, M. The mechanism of recovery of the guinea-pig gut from inhibition by atropine and anti-histaminics. *Exp. Med. Surg.* 8: 346-356, 1950.
42. ROCHA e SILVA, M. Kinetics of antagonistic action. In: ROCHA e SILVA, M. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1978. v.18 pt.2 p.295-332.
43. ROCHA e SILVA, M. & GARCIA LEME, J. Chemical mediators of the acute inflammatory reaction. Oxford, *pergamon Press*, 1972.
44. TOTHSCHILD, A.M. Histamine release by basic compounds. In: ROCHA e SILVA, M. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1978. v.18 pt.2 p.75-92.
45. SCHAYER, R.W. & COOPER, J.A.D. Metabolism of C<sup>14</sup> histamine in man. *J. appl. Physiol.* 9: 481-483, 1953.
46. SULLIVAN, T.J.; PARKER, K.L.; EISEN, S.A. & PARKER, C.W. Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells II. Studies on the relationship between intracellular cyclic AMP concentration and histamine release. *J. Immunol.* 114: 1480-1485, 1975.
47. UVNAS, B. The molecular basis for the storage and release of histamine in rat mast cell granules. *Life Sci.* 14: 2355-2366, 1974.
48. UVNAS, B. The mechanism of histamine release from mast cells. In: ROCHA e SILVA, M. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1978, v. 18 pt.2 p. 75-92.
49. VANHOUTE, P.M. Heterogeneity in vascular smooth muscle. In: KALEY, G. & ALTURA, B.M. *Microcirculation.* Baltimore, ed. University Park Press, 1978, v.2 p. 181-309.
50. VUGMAN, I. & ROCHA e SILVA, M. Biological determination of histamine in living tissues and body fluids. In: ROCHA e SILVA, M. *Handb. exp. Pharmacol.* Berlin, ed. Springer, 1966. v. 18 pt. 1 p. 81-115.
51. WILHELM, D.L. Chemical mediators. In: ZWEIFACH, B.W.; GRANT, L. & McCLUSKEY, R.T. *The inflammatory process.* New York, ed. Academic Press, 1973. v.2 p. 251-301.
52. WILHELM, D.L.; MILL, P.J.; SPARROW, E.M.; MACKEY, M. E. & MILES, A.A. Enzyme-like globulins from serum reproducing the vascular phenomena of inflammation. IV. Activable permeability factor and its inhibitor in the serum of the rat and the rabbit. *Brit. J. exp. Pathol.* 39: 228-250, 1958.