

Alteração do Nível de Histamina no Sangue Total Após Administração Venosa de Quetamina no Homem[‡]

Francisco Luiz de Moura Cavalcante[¶]

Cavalcante F L M – Alteração do nível de histamina no sangue total após administração venosa de quetamina no homem. Rev Bras Anest 33: 1: 013 - 021, 1983.

Os níveis de histamina no sangue total, antes e após a anestesia pela quetamina, foram estudados em dois grupos de pacientes. Em um grupo, a dosagem foi feita pelo método biológico (Code, 1937), o qual dosa além da histamina outras substâncias com capacidade de contraírem o íleo de cobaia. No outro grupo, a dosagem de histamina foi realizada pelo método fluorimétrico (Lorenz e col, 1970), o qual é mais específico. Pelo método biológico, a quetamina aumentou os níveis de histamina de 122,88 para 156,88 ng. ml⁻¹. Pelo método fluorimétrico, os níveis de histamina foram aumentados de 35,87 para 62,25 ng. ml⁻¹, após a quetamina. A quetamina aumentou significativamente os níveis circulatórios de histamina, embora não tenha alterado os níveis sangüíneos de substâncias histaminóides.

Unitermos: ANESTÉSICOS: venoso, quetamina; HISTAMINA: dosagem, nível, liberação

A DETERMINAÇÃO dos níveis normais e alterados de histamina no sangue total, plasma e outros fluidos orgânicos, tanto no homem como em animais de laboratório, é uma preocupação antiga de farmacologistas e bioquímicos, a qual se estende até nossos dias, havendo inúmeras pesquisas e publicações sobre o assunto.

Diversas são as condições que podem alterar os níveis de histamina no sangue total e no plasma, entre estas, uso de drogas, fatores imunológicos, alimentares, climáti-

cos e psíquicos, sendo de especial importância a administração de certos agentes farmacológicos no homem, especialmente quando usados em indivíduos "hipersensíveis". Neste caso, estes níveis tornam-se mais elevados em comparação com os valores atingidos pelos não reativos^{3,11,22,34,39,40,41,42,43,50}.

O uso de agentes anestésicos gerais contribui para o aumento dos níveis circulantes de histamina. Esta afirmação está baseada na existência de diversos trabalhos publicados sobre o assunto^{2,6,10,12,15,17,18,26,27,30,32,36,46}. Lorenz e col²⁷, sugerem que os efeitos circulatórios observados após o uso de drogas anestésicas, devem ser cuidadosamente estudados, pois podem ser conseqüentes à alteração dos níveis de histamina na circulação.

A histamina, quimicamente a β -imidazoliletilamina, é uma amina biologicamente ativa, sintetizada em 1907 por Windaus e Vogt²⁰. As ações principais da histamina, aparecem de maneira particular nos sistemas cardiovascular, músculo liso e glândulas exógenas.

Vários são os métodos usados para avaliar os níveis de histamina na circulação²⁵. No entanto, os mais usados são o biológico, proposto por Barsoum & Gaddum⁴, modificado por Code⁸ e o fluorimétrico, desenvolvido por Lorenz e col²⁵. O método biológico, apesar de sensível, não é preciso, uma vez que outras substâncias capazes de interferirem nos resultados são extraídas juntamente com a histamina. Tais substâncias, as quais serão chamadas de histaminóides neste trabalho, são a espermina, a espermidina, a histidina, a arginina, a histidilhistamina, a agmatina, o glutation reduzido, a citrulina e o ion amônio, que também são capazes de contraírem o íleo de cobaia, falseando os valores finais²⁶. O método fluorimétrico de Lorenz, é reconhecido no momento como sendo o mais preciso para dosar os níveis de histamina nos vários fluidos orgânicos²⁸.

A quetamina ou CI-581 (2 (o-clorofenil) - 2 metilamino-ciclohexanona)³¹, é um anestésico geral, introduzido na clínica por Domino e col¹³, sendo usado principalmente por via venosa sob a forma de cloridrato de quetamina. As ações mais importantes da quetamina¹³, situam-se no SNC, sistema cardiovascular e sistema respiratório. Alguns autores^{5,14,33,35,37,47,48,49} sugerem que as respostas estimulantes da quetamina sobre o sistema cardiovascular, poderiam ser decorrentes da liberação de catecolaminas, particularmente de noradrenalina granular lábil.

Observações pessoais, concordes com relatos de outros anestesistas, têm mostrado que em certas ocasiões, quando da indução anestésica com o uso da quetamina, o paciente apresenta determinadas reações. Estas se caracterizam pelo aparecimento de áreas eritematosas, com ou sem a presença de pápulas, localizadas sobretudo no dorso e, em raras oportunidades, distribuídas por todo o te-

‡ Trabalho realizado no Laboratório de Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e no Laboratório de Bioquímica do Departamento de Química da Universidade de São Paulo.

¶ Professor Assistente de Farmacologia da Universidade Federal do Pará. Membro do Grupo de Anestesia de Belém, PA

Correspondência para Francisco Luiz de Moura Cavalcante
Travessa Pirajá, 1316 - Marco
66000 Belém, PA

Recebido em 11 de fevereiro de 1982
Aceito para publicação em 06 de julho de 1982

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

gumento, acompanhadas ou não de diminuição da pressão arterial, sendo estas reações geralmente reversíveis em poucos minutos. Quando não ocorre regressão espontânea por volta de 3 minutos de observação, tem sido nossa conduta administrar por via venosa corticóide e/ou prometazina, com bons resultados. Este quadro clínico e o sucesso do tratamento com antihistamínicos, chama atenção sobre a possibilidade de liberação de autacóides pela quetamina.

Neste trabalho, foram estudados os níveis de histamina no sangue total, em pacientes a serem submetidos a anestesia geral venosa, antes e após o emprego de quetamina.

METODOLOGIA

A dosagem de histamina no sangue total, foi realizada em pacientes a serem submetidos a cirurgias de urgência e de pequeno porte (Tabelas I e III). Os pacientes selecionados não fizeram uso de qualquer medicamento pelo prazo mínimo de uma semana. Evitou-se, sistematicamente, o paciente traumatizado, uma vez que esta condição poderia interferir nos resultados por alterar os níveis circulantes de histamina¹⁹.

Ensaio Biológico.

Para o ensaio biológico foram selecionados 23 pacientes, 13 do sexo feminino e 10 do masculino, com idades variando entre 18 e 35 anos.

a) Coleta de material. Estando o paciente pronto para ser anestesiado, foram retirados 5 ml de sangue por punção venosa. A seguir, injetou-se por via venosa cloridrato de quetamina na dose de 3 mg. kg⁻¹ e, transcorridos 3 minutos, foi retirada uma nova amostra de 5 ml de sangue. Em alguns pacientes usou-se sulfato de atropina na dose de 0,01 mg. kg⁻¹ entre as colheitas.

O sangue obtido foi transferido da seringa para um tubo de ensaio contendo 10 ml de ácido tricloroacético a 10%. Centrifugou-se o material a 3.000 r.p.m., durante 15 minutos. Recolheu-se o sobrenadante em um tubo de ensaio contendo 5 ml de ácido tricloroacético a 5%, submetendo-se o material a nova centrifugação de 3.000 r.p.m., durante 15 minutos. Obtido novo sobrenadante, este foi recolhido e acondicionado em um tubo de ensaio e guardado a -4°C, sendo a partir desta etapa, chamado de extrato.

b) Secagem do extrato. O extrato foi transferido do tubo de ensaio para um balão de fundo redondo e este acoplado a um condensador de bolas. O balão foi posto sobre uma chapa aquecida a 110°C, durante 90 minutos. Após este tempo, o extrato tornava-se semi-concentrado e semi-sólido, sendo então novamente transferido para um tubo de ensaio. A concentração final e a secagem do extrato foram obtidos através do rotavapor ou Flash-Evaporator, a uma temperatura de 60°C, no qual o material permaneceu até tornar-se um resíduo amarelo-escuro, sólido e cristalóide. Foi então conservado a -4°C até ser dosado. Na ocasião do ensaio, este material foi suspenso em 5 ml de água bidestilada e o pH da solução acertado para 7,5 com NaOH 2N.

c) Ensaio em íleo isolado de cobaia. Foram utilizados cobaias (*Cavia porcellus*) jovens, de ambos os sexos, pe-

sando entre 200 - 300 g.

O animal foi sacrificado por pancada na cabeça. Aberta a cavidade abdominal, foi retirada a porção terminal do íleo. A peça foi montada em cuba de 20 ml contendo solução arejada de Tyrode, possuindo atropina na concentração de 2 x 10⁶ M e mantida a 37°C. Os registros foram obtidos através de um Miógrafo Transdutor Isotônico, ligado a um Fisiógrafo DMP - 4A da E. M.

A peça foi deixada em repouso durante 60 minutos para proporcionar uma maior adaptação da preparação.

d) Ensaio da histamina. Usou-se o método conhecido como ensaio paralelo de 4 pontos ou 2: 2⁷.

Foram preparadas 2 amostras do extrato, sendo uma delas obtida por diluição de outra, as quais foram chamadas de D e d, respectivamente.

Um padrão de histamina foi então preparado. A partir deste, obtiveram-se 2 amostras, sendo uma obtida por diluição da outra, as quais foram chamadas de P e p, respectivamente. Para cada experiência, a relação entre as amostras do extrato e do padrão foi igual, $\frac{D}{d} = \frac{P}{p}$.

Em cada experiência, previamente adicionava-se histamina em diferentes concentrações e escolhia-se aquela que proporcionava uma concentração satisfatória no íleo. Esta concentração (P), ficou sempre ao redor de 3 x 10⁶ M. Para o ensaio colocaram-se no banho, de forma aleatória as amostras (P, p, D e d), uma de cada vez, com intervalos de 5 minutos. O íleo ficou em contato com cada amostra por um tempo de 30 segundos, sendo a seguir lavado. Sempre que possível obtiveram-se 4 séries de contrações provocadas pelas amostras (P, p, D e d), utilizando-se nos cálculos finais a média da resposta para cada amostra.

As contrações foram medidas e comparadas usando-se a fórmula da potência da concentração do desconhecido em relação a concentração do padrão, deduzida para ensaios 2: 2. A validade da potência obtida em cada experimento foi submetida à análise de variância, estabelecendo-se a significância ao nível de 5%.

Método Fluorimétrico.

Para a execução deste, foi usado o método fluorimétrico proposto por Lorenz e col²⁵.

Foram selecionados 10 pacientes, 6 do sexo feminino e 4 do masculino, com idades entre 18 e 30 anos.

a) Coleta do material. Estando o paciente pronto para ser anestesiado, através de punção venosa colheu-se 5 ml de sangue, antes de ser administrada qualquer droga. Em seguida, injetou-se cloridrato de quetamina na dosagem de 3 mg. kg⁻¹ e, após 5 minutos, 5 ml de sangue foram novamente retirados. Colocaram-se as amostras em tubo de ensaio contendo 5 ml de ácido perclórico 1N e foram centrifugados a 2.000 r.p.m., durante 20 minutos. O sobrenadante que foi chamado de "amostra", foi guardado a -4°C e retirado somente no dia da dosagem.

b) Preparo da resina dowex. Cinco gramas da resina dowex W-X⁸ foram lavadas com água bidestilada e a seguir separadas por decantação, por 5 vezes. Em seguida, adicionou-se 200 ml de NaOH 2N, deixando-se em repouso por 20 minutos. Procedeu-se a lavagem da resina com água bidestilada, até se obter o pH entre 5 e 6. Adicionou-se 200 ml de HCl 2N. Decorridos 20 minutos, decantou-se a resina e esta foi lavada com água bidestilada até

voltar o pH 5-6. Acrescentou-se em torno de 30 ml de água bidestilada e guardou-se a -4°C. Esta constituía-se na "dowex preparada".

c) Método dowex. Inicialmente 4 ml da "amostra" foram levadas a um pH 6,5, através de NaOH 2N.

O preparo da coluna cromatográfica foi feito usando-se um tubo apropriado de vidro de 0,6 x 2 cm, lã de vidro, dowex preparada e fosfato de sódio 0,1N. Estando a coluna equilibrada, deixou-se passar através desta a "amostra", 20 ml de fosfato de sódio 0,1, 4 ml de água bidestilada e 20 ml de HCl 1 N. Por último, colocou-se 3 ml de HCl 4 N, por 4 vezes, sendo então o eluato recolhido em 4 frascos diferentes. A cada frasco, acrescentou-se igual volume de água bidestilada. Neste trabalho foi usada uma coluna 4 vezes maior do que a empregada no trabalho original de Lorenz, obrigando ao uso de todos os reagentes, em volumes proporcionalmente maiores.

Retirou-se 1,7 ml de cada frasco e misturou-se com 0,8 ml de NaOH 5 N e 0,1 ml de ortoftalildialdeído a 1%. Exatamente 2 minutos após o preparo desta mistura, adicionou-se 0,6 ml de ácido fosfórico 2N. A intensidade de fluorescência foi estável durante 1 hora, após a mistura com o ácido fosfórico.

d) Espectrofluorimetria. Inicialmente prepararam-se várias soluções de histamina, respectivamente a 2, 5, 8, 10, 20, 50, 70, 100 e 200 x 10⁻⁹ g. ml⁻¹ de HCl 1 N. Recolheu-se 1,7 ml de cada solução, que foram tratadas com NaOH e ortoftalildialdeído, da mesma forma que se usou para o tratamento das "amostras".

O branco foi preparado a partir de 1,7 ml de HCl 1 N, tratado com NaOH e ortoftalildialdeído, com as "amostras".

A intensidade de fluorescência foi obtida pela leitura em espectrofluorímetro modelo MPF-4, ajustado para as

Tabela I – Dados sobre os pacientes anestesiados com quetamina, e utilizados para a dosagem de histamina e substâncias histaminóides circulantes, pelo ensaio biológico.

PACIENTE	SEXO	IDADE (anos)	TIPO DE CIRURGIA
A	M	35	Drenagem de abscesso
B	F	18	Sutura de ferimento da córnea
C	M	19	Herniorrafia inguinal
D	F	26	Curetagem uterina
E	F	26	Curetagem uterina
F	M	30	Apendicectomia
G	M	21	Herniorrafia inguinal
H	F	20	Curetagem uterina

Tabela II – Valores de histamina e outras substâncias correlatas no sangue total, em ng. ml⁻¹, pelo ensaio biológico.

PACIENTE	CONTROLE	APÓS A QUETAMINA
A	133,00	159,67
B	687,94	861,57
C	15,65	26,62
D	0	8,99
E	44,28	50,90
F	15,43	99,62
G	16,44	0
H	70,33	47,71
MÉDIA	122,88	156,88
ERRO PADRÃO	± 82,09	± 102,28

Tabela III – Dados sobre os pacientes anestesiados com quetamina, e utilizados para dosagem de histamina circulante, pelo método fluorimétrico.

PACIENTE	SEXO	IDADE (anos)	TIPO DE CIRURGIA
01	F	25	Curetagem uterina
02	F	28	Curetagem uterina
03	M	30	Drenagem de abscesso
04	M	22	Herniorragia inguinal
05	F	29	Exérese nódulo de mama
06	M	20	Drenagem de abscesso
07	M	26	Apendicectomia
08	F	18	Curetagem uterina
09	F	23	Exérese nódulo de mama
10	F	20	Apendicectomia

seguintes características: “range” = 50 mV; “SW” = 5 nm; “Exew” = 360 nm; “EmW” = 440 nm e “Fine” = 1/2.

Os resultados obtidos foram colocados em papel milimetrado. Na abscissa as concentrações de histamina padrão e na ordenada as intensidades de fluorescência. Desta forma traçou-se a reta padrão. A partir da intensidade das “amostras”, obteve-se no gráfico, a concentração de histamina.

A soma das concentrações de histamina obtidas nos 4 frascos de cada “amostra”, fornecia o resultado total da “amostra” e conseqüentemente a concentração de histamina no sangue total.

Foram os seguintes os métodos estatísticos empregados:

- a) Análise de variância a 2 critérios⁷.
- b) Teste de Walsh⁴⁵.
- c) Prova U de Mann-Whitney⁴⁵.

RESULTADOS

Tanto para o ensaio biológico como para o ensaio fluorimétrico, foram selecionados pacientes sem história de traumatismo recente, a serem submetidos a pequenas cirurgias, nos quais a quetamina poderia ser usada como agente anestésico (Tabelas I e III).

Tabela IV – Valores de histamina no sangue total, em ng. ml⁻¹, pelo método fluorimétrico.

PACIENTE	CONTROLE	APÓS A QUETAMINA
01	6,00	27,20
02	38,00	43,00
03	16,40	105,40
04	11,90	39,00
05	84,00	98,90
06	86,00	168,00
07	21,40	8,40
08	65,60	57,40
09	10,40	48,00
10	19,00	27,20
MÉDIA	35,87	62,25
ERRO PADRÃO	± 9,84	± 15,24

Tabela V – Prova U de Mann-Whitney aplicada às diferenças obtidas antes e após o uso de quetamina, nos grupos “ensaio biológico”.

ENSAIO BIOLÓGICO				
PACIENTE	ANTES	APÓS	DIFERENÇA	POSTO
A	133,00	159,67	26,67	12
B	687,94	861,57	173,63	18
C	15,65	26,62	10,97	9
D	0	8,99	8,99	8
E	44,28	50,90	6,62	6
F	15,43	99,62	84,19	16
G	16,44	0	- 16,44	2
H	70,33	47,71	- 22,62	1
SOMA	983,07	1.255,08	272,01	72 = R ₁
MÉDIA	122,88	158,88	34,00	

Ensaio Biológico.

Dos 23 pacientes selecionados para este método de dosagem, apenas 8 (Tabela I) puderam ter seus resultados aproveitados. Os resultados obtidos nos demais 15 pacientes, foram descartados após serem os seus valores submetidos à análise de variância. Os resultados obtidos, antes e após a administração de quetamina nos pacientes aproveitados, estão na Tabela II. Os valores obtidos indicam um aumento no teor de histamina e substâncias histaminóides em 6 pacientes, e uma diminuição em 2 pacientes.

O teor das substâncias em estudo, foi em média de $122,88 \text{ ng. ml}^{-1} \pm 82,09$ antes do uso do anestésico, pas-

sando a $156,88 \text{ ng. ml}^{-1} \pm 102,88$ após a administração da droga.

Aplicando-se o teste estatístico não paramétrico de Walsh, para duas amostras relacionadas, aos dados da Tabela II, concluiu-se que os resultados obtidos após a administração de quetamina são significativamente diferentes dos valores dos controles.

Na figura 1, está representado um exemplo das contrações de íleo de cobaia, obtido das contrações pelo uso de histamina padrão e extrato de um dos pacientes.

Método Fluorimétrico.

Os resultados da dosagem de histamina no sangue total pelo método fluorimétrico, estão discriminados na

Fig 1 - Contrações isotônicas de íleo de cobaia suspenso em uma cuba de 20 ml, em banho maria a 37°C.

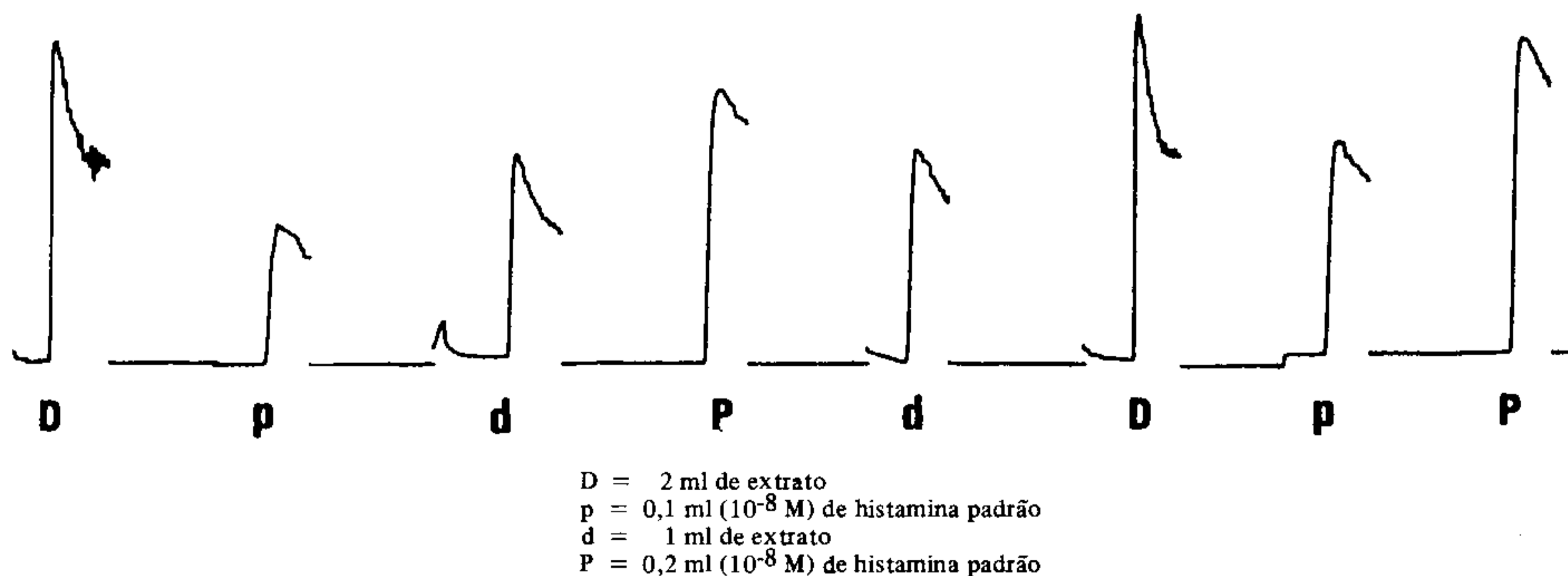


Tabela VI – Prova U de Mann-Whitney aplicada às diferenças obtidas antes e após o uso de quetamina, nos grupos “ensaio fluorimétrico”.

ENSAIO FLUORIMÉTRICO				
PACIENTE	ANTES	APÓS	DIFERENÇA	POSTO
01	6,0	27,2	21,2	11
02	38,0	43,0	5,0	5
03	16,4	105,4	89,0	17
04	11,9	39,0	27,1	13
05	84,0	98,9	14,9	10
06	86,0	168,0	82,0	15
07	21,4	8,4	- 13,0	3
08	65,6	57,4	- 8,2	4
09	10,4	48,0	37,6	14
10	19,0	27,2	8,2	7
SOMA	358,7	622,5	263,8	99 = R ₂
MÉDIA	35,87	62,25	26,38	

$$N_1 = 8; N_2 = 10; R_1 = 72; R_2 = 99$$

$$U_1 = N_1 \cdot N_2 + \frac{N_1(N_1 + 1)}{2} - R_1 = 44$$

$$U_2 = N_1 \cdot N_2 - R_1 = 36$$

Para $N_1 = 8$ $N_2 = 10$ são significativos para $\geq 0,05$, os valores de U menores que 20. Logo não há diferença significativa entre as médias 34,00 e 26,38 ($34,00 - 26,38 = 7,63$).

Tabela IV. Verifica-se que em 8 pacientes os níveis de histamina aumentaram após o uso de anestésico, enquanto que em 2 pacientes os mesmos baixaram. A média dos controles foi de $35,87 \text{ ng. ml}^{-1} \pm 9,84$ e, após o uso de quetamina, passou a ser $62,25 \text{ ng. ml}^{-1} \pm 15,24$.

Níveis das substâncias Histaminóides.

Nas Tabelas V e VI, os dados obtidos no ensaio biológico e fluorimétrico, respectivamente, foram reagrupados para serem submetidos à Prova U de Mann-Whitney, para duas amostras independentes. Por esta prova, concluiu-se que não há diferença dos níveis sanguíneos das substâncias histaminóides, antes e após o uso de quetamina.

DISCUSSÃO

A verificação de que pacientes submetidos a anestesia por quetamina, podem apresentar reações como eritema, pápulas e diminuição da pressão arterial, sugerindo liberação de autofármacos, levou à especulação sobre o aumento dos níveis de histamina ou outras substâncias semelhantes pelo citado anestésico.

Para o desenvolvimento deste estudo, foi julgado necessário tanto o ensaio biológico (o qual daria o resultado global de histamina e substâncias histaminóides), como o emprego do método fluorimétrico de Lorenz, para

especificamente dosar histamina. A comparação dos resultados obtidos, poderia permitir avaliar se as diferenças achadas decorriam por alterações dos níveis só de histamina, das substâncias histaminóides ou de ambas.

Os resultados do ensaio biológico, vistos na Tabela II, mostram que houve liberação de histamina e/ou substâncias histaminóides, que são juntamente dosadas com esta amina, uma vez que as médias dos resultados obtidos, antes e após o uso de quetamina, foram de $122,88 \text{ ng. ml}^{-1} \pm 82,09$ e $156,88 \text{ ng. ml}^{-1} \pm 102,28$, respectivamente. Por ter-se obtido um erro padrão alto, tanto nos controles como após a droga, foi testada a diferença entre as médias pela estatística não paramétrica de Walsh, sendo a mesma significativa para $\geq 0,55$.

Pelo método fluorimétrico de Lorenz, Tabela IV, verifica-se também um aumento de histamina após o uso do anestésico. A média obtida antes da droga foi de $35,87 \text{ ng. ml}^{-1} \pm 9,84$, e após a quetamina, passou para $62,25 \text{ ng. ml}^{-1} \pm 15,25$. No grupo controle, os valores extremos foram de 6 a 86 ng. ml^{-1} , bastantes concordes com os achados por Lorenz, que foram de 17 a 86 $\text{ng. ml}^{-1,25}$. Também a média obtida no grupo controle, $35,87 \text{ ng. ml}^{-1}$, encontra-se bastante próxima da de Lorenz, 54 ng. ml^{-1} .

Quando uma droga provoca aumento da quantidade de histamina e/ou substâncias histaminóides, é de interes-

se saber qual destas encontra-se elevada. Assim sendo, se em um mesmo paciente, for feita a dosagem destas substâncias pelos ensaios biológico e fluorimétrico, antes e após a administração da droga, pode-se concluir se houve alteração dos níveis de histamina, ou das substâncias histaminóides ou de ambas.

Neste trabalho, foram empregados dois grupos de pacientes: um para o ensaio biológico (Tabela I) e outro para o ensaio fluorimétrico (Tabela III). Apesar do uso de grupos diferentes de pacientes, foi possível chegar, com auxílio de métodos estatísticos, a uma avaliação sobre a liberação de histamina e substâncias histaminóides.

Pelos resultados constantes na Tabela IV, ficou patente que a quetamina é capaz de aumentar os níveis sanguíneos de histamina, os quais passaram da média de 35,87 ng. ml⁻¹ para 62,25 ng. ml⁻¹.

Pelos resultados do ensaio biológico, presentes na Tabela II, verifica-se que houve um aumento global de histamina e substâncias histaminóides, as quais passaram de uma média de 122,88 ng. ml⁻¹ para 156,88 ng. ml⁻¹. Subtraindo-se a média global de 122,88 ng. ml⁻¹ o valor da média da histamina sanguínea, 35,87 ng. ml⁻¹, pode-se supor que o nível de substâncias histaminóides é, em condições basais, de 87,01 ng. ml⁻¹. Após a aplicação de quetamina, o nível de histamina passou para a média de 62,25 ng. ml⁻¹, enquanto que, o valor global de histamina e substâncias histaminóides, elevou-se à média de 156,88 ng. ml⁻¹. Subtraindo-se estes dados, pôde-se concluir que o nível de substâncias histaminóides passou para 94,63 ng. ml⁻¹. Como os valores 94,63 e 87,01 ng. ml⁻¹ são próximos, com diferença igual a 7,62 ng. ml⁻¹, pôde-se, com auxílio da estatística, concluir que estes valores não são significativamente diferentes (Tabela VI). Estes fatos, permitem supor que a quetamina provoca apenas aumento dos níveis circulantes de histamina, sem alterar os valores sanguíneos das substâncias histaminóides.

Baseando-se em dados de Lorenz²⁴, pode-se relacionar os níveis sanguíneos de histamina com reações fisiopatológicas, segundo o quadro abaixo.

Os resultados constantes na Tabela IV, indicam que os 10 pacientes submetidos a quetamina, não tiveram níveis de histamina suficientes para apresentarem efeitos clínicos. Apenas 2 pacientes, de números 3 e 6, apresentaram níveis de histamina, após a administração do anestésico, capazes de aumentar a secreção ácida gástrica.

Também deseja-se ressaltar, que nenhum dos pacientes estudados, apresentou reações cutâneas após o uso da quetamina. Pode-se entretanto, presumir que pacientes sensíveis, quando submetidos a esse anestésico, possam liberar histamina em quantidades suficientes para provocar reações clínicas de importância.

A verificação dos níveis de histamina no sangue total, é uma das primeiras condições a ser verificada, quando se estuda a liberação de autofármacos por agentes farmacológicos²⁶. No entanto, um conhecimento mais completo é assegurado quando outros parâmetros são avaliados, como a dosagem de histamina no plasma, a contagem do número de basófilos, a medida da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, dosagem de secreção gástrica, etc, que juntos formam um perfil mais completo e detalhado dos efeitos farmacológicos de uma droga, no que diz respeito a sua capacidade de liberar histamina.

A quetamina penetra facilmente no SNC. Este anestésico provoca uma série de efeitos centrais, entre os quais certas alterações de conduta e de personalidade. Pode-se, especulativamente, associar esses efeitos a uma possível liberação, pela quetamina, de mediadores químicos, como a noradrenalina e histamina no SNC.

Concluindo, o uso venoso de quetamina no homem aumentou o teor de histamina no sangue total. O nível das substâncias histaminóides (espermina, espermidina, histidina, arginina, histidilhistamina, agmatina, glutation reduzido, citrulina e amônia) passou da média de 87,01 ng. ml⁻¹ para 94,63 ng. ml⁻¹. A prova estatística para testar a diferença destas médias, revelou que esta não é significativa. Portanto, o uso de quetamina parece não alterar os níveis destas substâncias no sangue total.

Quadro I – Relações fisiopatológicas relacionadas com o nível de histamina no sangue total, em ng. ml⁻¹.

CONCENTRAÇÃO DE HISTAMINA	REAÇÕES
0 – 100	Nenhuma reação (nível normal)
100 – 200	Secreção ácida gástrica
300 – 500	Taquicardia
600 – 800	Hipotensão arterial
700 – 1200	Broncoespasmo
Acima de 10.000	Parada cardíaca

Cavalcante F L M – Change of histamine level after intravenous administration of ketamine in man. *Rev Bras Anest* 33: 1: 013 - 021, 1983

Histamine levels in the whole blood before and after anaesthesia by ketamine, were studied in two groups of patients. In one of these groups, the dosage was done through biologic assay (Code, 1937), that doses besides histamine another substances that are capable to contracting guinea-pig ileum. In the other group, the histamine dosage was performed using the more specific fluorimetric assay (Lorenz et al, 1970). In the biologic assay, ketamine increased histamine levels from 122,88 to 156,88 ng. ml⁻¹. In the fluorimetric assay, histamine levels increased from 35,87 to 62,25 ng. ml⁻¹, after ketamine. Ketamine significantly increased the circulating levels of histamine, although did not change the blood levels other histamine-like substances.

Key - Words: ANESTHETIC: intravenous, ketamine; HISTAMINE: dosage, level, release.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adam H M, Hardwick O C, Spencer K E V – Method for determination histamine in plasma. *Br J Pharmacol* 12: 397 - 403, 1957.
2. Alan M, Anrep G V, Barsoum G S – Liberation of histamine from skeletal muscle by curare. *J Physiol* 95: 148 - 158, 1939.
3. Austen K F, Humphrey J H – In vivo studies of the mechanism of anaphylaxis. *Adv Immun* 3: 1 - 96, 1963.
4. Barsoum G S, Gaddum J H – The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *J Physiol* 85: 1 - 14, 1935.
5. Baraka A, Harrison T, Kachachi T – Catecholamine levels after ketamine anesthesia in man. *Anesth Analg* 52: 198 - 200, 1973.
6. Brashear R E, Kelly M T, White A C – Elevates plasma histamine after heroin and morphine, *The J of Lab and Clin Medicine* 83 (3): 451 - 457, 1974.
7. Burn J H, Finney D J, Goodwing L G – Biological standardization. 2nd Ed London Oxford University Press, 1950.
8. Code C F – The quantitative estimation of histamine in blood. *J Physiol* 89: 257 - 268, 1937.
9. Code C F, Hurn M M, Mitchell R G – Histamine in human disease. *Mayo Clin Proc* 39: 715 - 737, 1964.
10. Comroe J H, Dripps R D – Histamine-like action of curare and tubocurarine injected intracutaneously in man. *Anesthesiology* 7: 260 - 262, 1946.
11. Coombs R R A, Gell P G H – Classification of allergic disease in: clinical aspects of immunology. 2nd Ed London Oxford, Ediburg, Black-Well Scientific Publications, 1968.
12. Doenicke A, Lorenz W, Beigl R, Bezecky H, Uhlig G, Kalmar L, Praetorius B, Mann G – Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics: a comparison of etomidate, Althesin CT 1341 and propanidid. *Br J Anaesth* 45: 1097 - 1104, 1973.
13. Domino E F, Chodoff P, Corsen G – Pharmacological effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *J Clin Pharmacol* 6: 279 - 291, 1965.
14. Dowdy E G, Kaya K – Studies of the mechanism of cardiovascular response to CI-581. *Anesthesiology* 29: 931 - 943, 1968.
15. Duberstein J L, Kaufman D M – A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin-induced pulmonary edema. *Am J Med* 51: 704 - 714, 1971.
16. Dunér H, Pernow B – Urinary excretion of histamine in bronchial asthma. *Scand J Clin Lab Invest* 10: 361 - 367, 1958.
17. Evans A G J, Nasmyth P A, Stewart H C – The fall of blood pressure caused by intravenous morphine in the rat and cat. *Br J Pharmacol* 7: 542 - 552, 1952.
18. Frisk-Holmberg M, Straudberg K – Histamine release from rat peritoneal mast cell and cat paws induced by some neuromuscular blocking agents. *Acta Physiol Scand* 8: 367 - 375, 1971.
19. Gecse A, Horpácsy G, Karádsy S – Histamine liberation and histamine formation in traumatic shock and in shock-resistance. I Histamine release. *Med Exp (Basel)*, 19: 272 - 278, 1969.
20. Goodman L S, Gilman A – As bases farmacológicas da terapêutica. 4nd Ed Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1973.
21. Graham H, Scarpellini J A D, Hubka B P, Lowry O H – Measurement and normal range of free histamine in human plasma. *Biochem Pharmacol* 17: 2271 - 2280, 1968.
22. Lagunoff D – The mechanism of histamine release from mast cells. *Biochem Pharmacol* 21 (4): 1889 - 1896, 1972.
23. Lindell S E, Viske K – A note on the distribution of (C14) histamine added to blood. *Br J Pharmacol* 17: 131 - 136, 1961.
24. Lorenz W – Histamine release in man. *Agents and Actions* 5: 402 - 416, 1975.
25. Lorenz W, Bensch L, Barth H, Mateka E, Meyer R, Kusche J, Hutzel M, Werle E – Fluorimetric assay of histamine in tissues and body fluids: choice of the purification procedure and identification in the nanogram range. *Z Analyt Chem* 252: 94 - 98, 1970.
26. Lorenz W, Doenicke A, Meyer R, Reimann H J, Kusche J, Barth H, Geesing H, Hutzel M, Weissenbacher B – An improved method for the determination of histamine release in man: its application in studies with propanidid and thiopentone. *Eur J Pharmacol* 19: 180 - 190, 1972.
27. Lorenz W, Doenicke A, Meyer R, Reimann H J, Kusche J, Barth H, Geesing H, Hutzel M, Weissenbacher B – Histamine release in man by propanidid and thiopentone: pharmacological effects and clinical consequences. *Br. J. Anaesth* 44: 355 - 369, 1972.
28. Lorenz W, Thermann M, Mesmer K, Schmal A, Dormann P, Kusche J, Bart H, Tauber R, Hutzel M, Mann G, Uhlig R – Evaluation of histamine elimination curves in plasma and whole blood of several circulatory regions: a method for studying kinetics of release in the whole animal. *Agents and Actions* 4: 336 - 356, 1974.
29. Lowry O H, Grahnan N T, Harris F B, Priebat M K, Marks A R, Bregman R V – Chemical measurement in plasma and cells. *J. Pharmacol Exp Therap* 112: 116 - 126, 1954.
30. Macintosh F C, Paton W D M – The liberation of histamine by certain organic bases *J Physiol* 109: 190 - 219, 1949.
31. McCarthy D A, Chen G, Kaump D H, Ensor C – General anesthetic and other pharmacological properties of 2-2 methylaminocyclohexanone HCl. *J. New Drugs* 5: 21 - 53, 1965.
32. Mesmer K, Lorenz W, Sunder-Plass-Mann W, Klovekorn W, Hutzel M – Histamine release as cause of acute hypotension following rapid colloid infusion. *Nannyn Schmiedebergs Arch Pharmak* 267: 433 - 445, 1970.
33. Miletich D J, Ivankovic A D, Albrecht F R – The effect of ketamine of catecholamine metabolism in the isolated perfused rat heart. *Anesthesiology* 39: 271 - 277, 1973.
34. Mongar J L, Whelan R F – Histamine release by adrenaline and d-tubocurarine in the human subject. *J. Physiol* 120: 146 - 154, 1953.
35. Moran N C – Pharmacological characterization of adrenergic receptors. *Pharmacol Rev* 18: 503 - 512, 1966.
36. Murphy P – Histamine in anaesthesia. *Br. J. Anaesth* 34: 397 - 409, 1962.

37. Nedergaard O A – Cocaine-like effect of ketamine on vascular adrenergic neurone. *Eur J Pharmacol* 23: 203 - 211, 1963.
38. Noah J, Brand A – Histamine release with differing antigen-antibody reactions. *J. Alerg* 34: 203 - 211, 1963.
39. Orange R P, Austen W G, Austen K F – Immunological release of histamine and slow-reacting substance of anaphylaxis from human lung. *J Exp Med* 134 (3): 136 - 148, 1971.
40. Paton W D M – Histamine release by compound of simple chemical structure. *Pharmacol Rev* 9: 269 - 328, 1957.
41. Schayer R W – Histamine and circulatory homeostasis. *Fedn Am Soc Ex Biol* 24: 1295 - 1297, 1965.
42. Scild H O, Hawkins D F, Mongar J L, Hersheimer H – Reactions of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen: histamine release and muscular contraction. *Lancet* 2: 376 - 382, 1951.
43. Schilkraut J J, Kity S S – Biogenic amines and emotion. *Science N Y* 156: 21 - 30, 1967.
44. Shore P A, Burjhalter A, Cohn Jr V H – A method for the fluorimetric assay of histamine in tissue. *J Pharmacol Exp Therap* 127: 182 - 186, 1959.
45. Siegel S – Estatística não-paramétrica. São Paulo, Editora McGraw-Hill do Brasil Ltda. 1977.
46. Thompson W L, Walter R P – Elevation of plasma histamine levels in the dog following administration of muscle relaxants, opiates and macromolecular polymers. *J Pharmacol Exp Therap* 143: 131 - 136, 1964.
47. Traber D L, Wilson R D, Priano L L – Blokada of the hypertensive response to ketamine. *Anesth Analg* 49: 420 - 426, 1970.
48. Traber D L, Wilson R D, Priano L L – The effect of beta-adrenergic blokada on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anesth Analg* 49: 604 - 613, 1970.
49. Traber D L, Wilson R D, Priano L L – The effect of alpha-adrenergic blokada on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anesth Anal* 50: 737 - 742, 1971.
50. West G B – Studies on the mechanism of anaphylaxis: a possible basis for a pharmacologic approach to allergy. *Clin Pharmac Therap* 4: 749 - 783, 1963.

Resumo de Literatura

INFUSÃO DE SOLUÇÃO HIPEROSMÓTICA E TRATAMENTO DO CHOQUE HIPOVOLÊMICO

O trabalho analisa os efeitos hemodinâmicos de vários tipos de soluções, de diferentes osmolaridades, no choque experimental e em pacientes humanos. Em trabalho recente (Am J Physiol. 239: H 664 - 673, 1980) demonstrou que a infusão de solução hiperosmolar de NaCl (2.400 mOsm/l) no volume de 4 ml/kg, produz reversão permanente do choque experimental e sobrevida prolongada em cães com hemorragia severa (perda de 43% da volemia), independente de qualquer outro tratamento. Tanto a pressão arterial quanto o excesso de base se regularizam. Reanalizando esses resultados, o efeito benéfico da solução hiperosmolar de sódio não parece depender de desvio de água do extra para o intravascular, que é pequeno e transitório. A resposta benéfica só se manifesta quando a solução é perfundida por via intravenosa ou na artéria pulmonar, e parece depender da passagem da solução hiperosmolar pela circulação pulmonar. A utilização da técnica em 12 pacientes em fase terminal de choque hipovolêmico e que não haviam respondido a rigorosa reposição volêmica, dopamina e corticosteróide, mostrou excelentes resultados com reversão do choque em 11 deles. O autor acredita que o efeito benéfico da solução hiperosmolar de sódio possa ser devido a ação direta no coração e nos vasos (vasodilatação), preponderantemente no leito mesentérico, em parte através reflexo pulmonar neuro-vascular ou neurohormonal. Em resumo, a solução hiperosmolar produz aumento da contratilidade miocárdica, dilatação pré-capilar e, provavelmente venoconstricção, revertendo as alterações hemodinâmicas produzidas pela sangria de volumes de até 43% da volemia, bem como as manifestações de choque resistente à terapia convencional.

(Rocha M, Silva Jr – Hyperosmotic infusions and the treatment of hypovolemic shock. Trends Pharmacol. Sci 2^o: 252 - 255, 1981.

COMENTÁRIO: *O autor apresenta resultados bastante convincentes da utilidade da solução hiperosmolar (2.400 mOsm) de NaCl no tratamento do choque hipovolêmico. A técnica carece de maior investigação e confirmação por outros estudos em pacientes humanos. Parece, no entanto, que na eventualidade de falta de adequado suprimento de sangue, esse tipo de solução, pela sua facilidade de preparação e baixo custo, representa uma alternativa para a reposição volêmica (Oliveira L F).*

ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS CARDIOVASCULARES DO ORG-NC-45 E DO PANCURÔNIO

Foram comparados os efeitos de ORG-NC-45 e pancurônio sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca, em pacientes anestesiados superficialmente com tiopental/óxido nítrico e sem estimulação cirúrgica. As doses utilizadas foram: 0,12 mg. kg⁻¹ de ORG-NC-45 e 0,10 mg. kg⁻¹ de pancurônio, em bolus por via venosa.

A frequência cardíaca diminuiu na maioria dos pacientes com ORG-NC-45 (variação média de 3,78 bpm) e aumentou com o pancurônio (variação média de 11,91 bpm).

A pressão arterial média mostrou alterações mínimas com ambos os relaxantes. Durante intubação traqueal, a pressão arterial média elevou-se em todos os pacientes, porém o aumento foi mais pronunciado nos que receberam pancurônio do que naqueles que receberam ORG-NC-45. Os autores concluem que o ORG-NC-45 não possui efeito vagolítico como o pancurônio e que as diferentes respostas ao estímulo da intubação traqueal são consequência dos efeitos diversos de ambos os relaxantes sobre o sistema nervoso simpático.

Barnes P K, Smith G B, White W D, Tennant R – Comparison of the effects of ORG-NC-45 and pancuronium bromide on heart rate and arterial pressure in anaesthetized man. Br. J. Anaesth 54: 435 - 439, 1982.

COMENTÁRIO: O aumento da frequência cardíaca provocado por doses da ordem de 0,10 mg. kg⁻¹ de pancurônio pode ser considerado como um efeito indesejável deste relaxante, principalmente naqueles pacientes com baixa reserva cardíaca, nos quais um aumento do MVO₂ pode ser perigoso. O desenvolvimento de novos relaxantes de duração de ação intermediária levou ao lançamento do ORG-NC-45 (vecurônio), que é realmente desprovido de efeitos cardiovasculares importantes e como tal poderá substituir o pancurônio na categoria de pacientes acima referida. (Nocite J R).