

**LIBERAÇÃO DE HISTAMINA "IN VIVO" PELO ALFATESIN  
PERFUNDIDO NA CAVIDADE PERITONAL DO RATO (\*)** /i

1494

**DR. FLAVIO FERNANDES (\*\*)**  
**DR. JOSÉ AUGUSTO BIAGINI, E.A. (\*\*\*)**  
**DR. GETÚLIO LUPPI URSOLINO, E.A. (\*\*\*)**  
**DR. JOÃO JOSÉ DE CUNTO (\*\*\*)**

AP 1952

O Alfatesin<sup>(R)</sup> é um anestésico venoso, não barbitúrico, que pode acarretar o aparecimento de hiperemia facial, broncoconstrição e edema de glote. Estes achados podem estar associados à possível liberação de histamina; devido a esse fato, foi investigada a capacidade de droga liberar o referido autacóide, usando a preparação "perfusão da cavidade peritoneal do rato".

Nossos resultados mostraram ser o Alfatesin<sup>(R)</sup> uma droga de forte poder liberador de histamina.

Alfatesin<sup>(R)</sup> é um composto esteróide, anestésico geral não barbitúrico, constituído de duas pregnanedionas. Produz anestesia de curta duração com superação rápida. Tem alto índice terapêutico e seu uso é compatível com todos os coadjuvantes da anestesia.

Durante a anestesia com Alfatesin<sup>(R)</sup>, dentre os parâmetros clínicos observados, vários autores referem, como distúrbio mais grave, a alteração do parâmetro respiratório em consequência de laringo-espasmo, bronco-espasmo e, menos freqüentemente, edema de glote. Estes achados clínicos associados à hiperemia facial, por nós observada, e à hiperemia das regiões antero-superior do tórax e cervical, por outros observadas, levou-nos a investigar, sob o ponto de

(\*) Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

(\*\*) Prof. Assistente de Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Catanduva e Médico Residente do CET do Serviço de Anestesia do Hospital São Francisco, no ano de 1975.

(\*\*\*) Do Serviço de Anestesia do Hospital São Francisco, da Maternidade do Hospital São Francisco e do Instituto Infantil Santa Lydia de Ribeirão Preto.

vista experimental, o mecanismo pelo qual tal droga estaria desencadeando esses efeitos colaterais.

Com base em fato já conhecido de que algumas drogas, de uso corrente em anestesiologia, liberam substâncias endógenas vaso-ativas (autacóides), que explicam toda essa sintomatologia, iniciamos os estudos afim de investigar a possibilidade da droga, em questão, liberar histamina.

Foi escolhida a preparação perfusão da cavidade abdominal do rato, "in vivo", onde a droga entra em contato direto com uma grande população de mastócitos e, a seguir, dosada, por método biológico, a quantidade de histamina liberada.

### MATERIAL E MÉTODO

Drogas utilizadas:

I — Alfatesin<sup>(R)</sup> — composto por duas pregnanedionas na seguinte proporção:

1 — Esteróide I (3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ — pregnane-11,20 — diona....	0,9%
2 — Esteróide II (21-acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnane-11,20 -diona....	0,3%;
3 — Cremophor EL .....	20,0%;
4 — Cloreto de sódio .....	0,25%;
5 — Água destilada q.s.p. ....	100%.

II — Cloridrato de Histamina — Sigma Chemical Co.

III — Cloridrato de difinidiamina (Benadril<sup>(R)</sup>) — Sigma Chemical Co.

IV — Sulfato de Atropina — Mann Research Lab.

Foram utilizados dois grupos (amostras A e B), com cinco (5) exemplares cada um, de ratos albinos, machos, da linguagem Wister, com peso entre 170 e 215 gramas (g), para a perfusão da cavidade abdominal, de acordo com a técnica descrita por Fawcet <sup>(9)</sup> e por nós modificada.

A amostra A (controle) teve sua cavidade abdominal perfundida com soro fisiológico, na amostra B a perfusão foi com Alfatesin<sup>(R)</sup>.

Como foi citado, utilizou-se a técnica de Fawcet, modificada, por ser bastante sensível, uma vez que a droga em estudo entra em contato direto com os mastócitos da cavidade abdominal.

A preparação (fig. 1) consiste de uma bureta <sup>(1)</sup> de 50 mililitros (ml), contendo a solução controle (NaCl-0,9%)

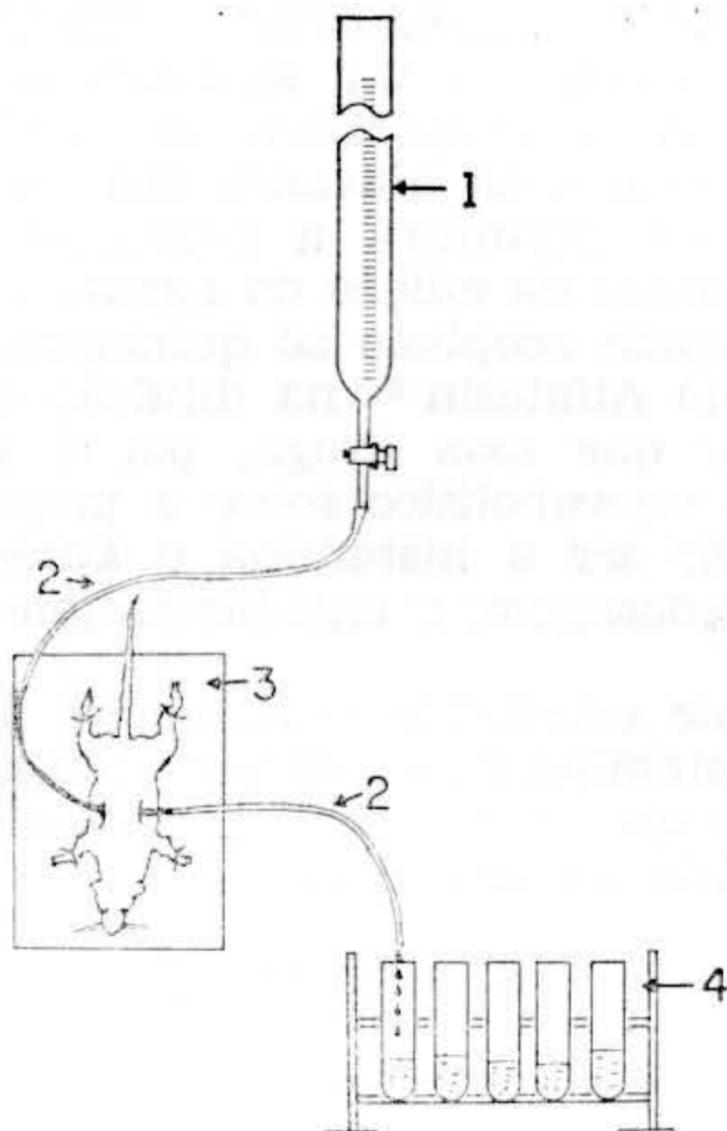


FIGURA 1

Esquema da preparação experimental

ou o Alfatesin<sup>(R)</sup> na diluição de 1/50 em NaCl-0,9%. A solução de cloreto de sódio foi preparada com água destilada.

O líquido de perfusão é dirigido ao lado esquerdo da cavidade abdominal, através de um tubo de polietileno (2) conectado a um dispositivo metálico, intra-abdominal, em forma de chuveiro, o qual permite uma livre e lenta difusão por toda cavidade. Aberta a torneira da bureta, deixa-se escoar, aos poucos, para essa cavidade, um volume de 10 ml, que aí permanece durante 10 minutos. Durante este intervalo, movimentos de lateralidade e inclinação céfalo-caudal são realizados, lentamente, na mesa (3) onde se acha fixado o animal anestesiado (Nembutal<sup>(R)</sup>, 30 mg/kg, administrado no seio venoso do pênis). A seguir, o líquido de perfusão é colhido (4), por ação da gravidade, através de uma agulha de grosso calibre inserida no lado oposto do abdome e ensaiado na preparação de íleo isolado de cobaia.

A dosagem da histamina liberada foi realizada por método biológico (12), que consiste: uma cobaia é sacrificada e retirado seu íleo, que é levado em líquido de Tyrode a 37°C, afim de eliminar os resíduos alimentares. Um fragmento de 3 centímetros é seccionado e suspenso na conhecida câmara do músculo liso do aparelho de Dale (6), modificado, sendo perfundido pelo líquido nutritivo de Tyrode, atropinizado na

concentração de  $10^{-7}$  g/1. Essa câmara fica mergulhada em banho-maria, controlada por um agitador ajustado ao termostato, que manterá a temperatura de  $37^{\circ}\text{C}$ . O fragmento de íleo é conectado à uma alavanca inscritora através de fio de algodão, o que permitirá a inscrição das respostas (contrações resultantes da adição do agente espasmogênico) no tambor esfumaçado acoplado ao quimógrafo. Ao íleo isolado, foi adicionado Alfatesin<sup>(R)</sup> na diluição de 1/50 com o fito de demonstrar que essa droga, por si, não tem efeito espasmogênico ou espasmolítico sobre a preparação.

Para confirmar ser a histamina o autacóide liberado, utilizou-se, após a dosagem, o anti-histamínico anti H, (Benadril<sup>(R)</sup>).

Foi feito estudo estatístico comparativo das médias das quantidades de histamina contidas nos perfusatos das amostras A e B pelo teste t (Student): probabilidade  $p < 0,01$ , nível de significância adotado 5%.

### RESULTADOS

A tabela I apresenta a amostra A (grupo controle), a amostra B (Alfatesin<sup>(R)</sup>), peso dos animais (g), volume per-

TABELA I

QUANTIDADES DE HISTAMINA LIBERADA APÓS A PERFUSÃO DA CAVIDADE ABDOMINAL DO RATO COM SOLUÇÃO DE NaCl 0,9% (AMOSTRA-A) E SOLUÇÃO DE ALFATESIN(B) (1/50) EM NaCl 0,9% (AMOSTRA-B)

Amostras	Rato n.º	Tratamento	Peso (g)	Vol. perfusato colhido (ml)	Vol. perfusato para dosagem (ml)	Histamina padrão (ug)	Histamina liberada (ug/ml)
A	1	controle	215	6,50	0,60	0,060	0,06
A	2	controle	205	6,00	0,40	0,035	0,52
A	3	controle	185	5,00	0,62	0,060	0,48
A	4	controle	170	3,50	0,60	0,020	0,10
A	5	controle	200	6,00	0,40	0,020	0,30
B	6	Alfatesin	170	6,50	0,05	0,100	13,00
B	7	Alfatesin	180	6,90	0,10	0,080	5,52
B	8	Alfatesin	200	5,20	0,12	0,180	7,80
B	9	Alfatesin	185	6,80	0,06	0,150	17,00
B	10	Alfatesin	215	6,00	0,08	0,100	7,50

fusato colhido (ml) e volume perfusato para dosagem (ml), a histamina padrão (microgramas-ug) e a quantidade de histamina liberada (ug/ml).

O anti-histamínico, anti H<sub>1</sub> (1), da forma como foi empregado, aboliu as respostas espasmogênicas produzidas nas amostras A e B, evidenciando que o autacóide liberado é a histamina.

A tabela II mostra a comparação das médias encontradas entre as duas amostras A e B.

TABELA II

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS (AMOSTRAS A e B) DAS QUANTIDADE DE HISTAMINA LIBERADAS APÓS PERFUSÃO DA CAVIDADE ABDOMINAL DO RATO

Amostra	Tratamento	x ± Sm
A	controle	0,292 ± 0,093
B	Alfatesin	10,164 ± 2,109

### DISCUSSÃO

Devido à facilidade de seu uso, o Alfatesin<sup>(R)</sup> tornou-se, em nosso Serviço, um anestésico de rotina, principalmente em cirurgias de curta duração (3). Porém, foi observado que o Alfatesin<sup>(R)</sup>, um composto de duas pregnedionas (5), é um anestésico geral, que pode trazer sinais e sintomatologia típica da liberação de histamina. Assim, a reação anafilática com obstrução respiratória alta, evidenciada por alguns autores (13) 1974 e negada por outros (10,14), associada à hiperemia do tórax e região cervical (2,4,11,14), levou-nos à investigar se a droga seria, ou não, liberadora de histamina.

Analisando as tabelas I e II, observa-se que houve ocorrência de grande liberação desse autacóide achado, por nós verificado em ratos, já foi assinalado e confirmado, anteriormente, por Doenick (7), que dosou a histamina sanguínea em seres humanos, voluntários, após administração venosa de Alfatesin<sup>(R)</sup>. Verificou, esse autor, aumento dos níveis em 4 dos 8 pacientes estudados e demonstrou, também, que o solvente (Cremophor EL) não interfere nesse efeito colateral do anestésico.

O mecanismo, pelo qual ocorre a liberação da histamina, pareceu-nos ser por ação direta da droga e não através de mecanismo imunológicos; isto, porque a p reparação usada permite o contato direto do Alfatesin<sup>(R)</sup> com os mastócitos (células especializadas do tecido conjuntivo e grandes armazenadoras de histamina), seguindo-se uma imediata libera-

ção de histamina. Este fato, não ocorreria se fosse mecanismo imunológico; também, Doenick (7), sugere ser efeito direto.

Dundee (8), relata o caso de uma criança, com 8 anos de idade portadora de história familiar de asma que recebeu Alfatesin<sup>(R)</sup> em duas ocasiões, a intervalos de 4 semanas, tendo apresentado, somente na segunda administração, vasodilatação (flushing), hipotensão arterial, cianose, taquicardia. Neste caso, os achados lembram a possibilidade de mecanismo imunológico, após período de prévia sensibilização.

### CONCLUSÃO

O Alfatesin<sup>(R)</sup>, um anestésico de curta duração, causa acentuada liberação de histamina em animais de laboratório, podendo, possivelmente desencadear também no ser humano respostas anafiláticas de menor ou maior intensidade, conforme a história familiar dos pacientes.

### AGRADECIMENTOS

Deixamos aqui externados nossos sinceros agradecimentos ao Dr. Roberto Reynaldo Melo, do Serviço de Anestesia do Hospital São Francisco, da Maternidade do Hospital São Francisco e o Instituto Infantil Santa Lydia e à Dra. Mercedes Peres de Oliveira Antônio, Prof.ª Assistente do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

### SUMMARY

#### DISCHARGE OF HISTAMINE «IN VIVO» BY STEROID ANESTHETIC AGENT DISCHARGE OF HISTAMINE «IN VIVO» BY ALTHESIN

Althesin is an intravenous anesthetic, non barbituric, that can cause the appearing flushing, bronchoconstriction and edema of glottis. These occurrences can be associated in the possible discharge of histamine; due this fact, was investigated the capacity of the drug to discharge the referred autacoid, using the preparation «Perfusion of the peritoneal cavity of the rat».

Ours results showed that Althesin is (R) a drug of strong power discharge histamine.

### REFERÊNCIAS

1. Ash A S F and Child H D — Receptors mediating some actions of histamine. *Brit J Pharmacol* 27:427, 1966.
2. Auad E E — Anestesia endovenosa com pregnanedionas. *Rev Bras Cir* 64:27 (supl), 1974.
2. Biagini J A, Cunto J J de, Ursolino G L e col — Anestesia para hemorroidectomia. *Rev Bras Anest* 26:332, 1976.
4. Campbell D, Forrester A A, Miller D C e col — Preliminary clinical study of CT 1341. A steroid anaesthetic agent. *Brit J Anaesth* 43:14, 1971.

5. Child K, Currie J P, Davis B e col — The pharmacological properties in animals of CT 1341. A new steroid anaesthetic agent. *Brit J Anaesth* 42:2, 1972.
6. Dale — Citado por Rocha e Silva M — Fundamentos da Farmacologia e sua aplicação à Terapêutica. 3.ª ed Edart-Mec pg 51, 1973.
7. Doenick A, Lorenz W, Seigl R e col — Histamine release after intravenous application of short acting hypnotics. *Brit J Anaesth* 45:1097, 1973.
8. Dundee J W, Assem E S K, Gaston J M e col — Sensitivity to intravenous anaesthetics: A report of three cases. *Brit Med J L* 63-65, 1974.
9. Fawcett D N — Cytological and pharmacological observations on the release of histamine by mast cells. *J Exp Med* 100:217, 1954.
10. Fonio E, Miraval D E G, Nuova P, Sofoulo A J — Valoración clínica del nuevo agente anestésico esteroide, CT-1341 ou alfathesin. Comunicación previa. *Rev Bras Cir* 64:42 (supl), 1974.
11. Narvaes C, Lucato A, Pereira E e col — Ensaio clínico preliminar com o uso do CT-1341 no homem. *Rev Bras Cir* 64:42 (supl), 1974.
12. Schultz W H — Reaction of smooth muscle of guinea-pig rendered tolerant to large doses of serum. *J Pharmacol Exp Ther* 2:221, 1971.
13. Storino O N, Papa O J, Cervino O e col — Anestésico esteróide (CT-1341). Comunicación previa de nuestra experiencia. *Rev Bras Cir* 64:42 (supl), 1974.
14. Venturini A H — Farmacologia del CT-1341 (Althesin). *Rev Bras Cir* 64:23 (supl), 1974.