

**PEDRO PAULO TANAKA**

**DETERMINAÇÃO DA LIBERAÇÃO DE HISTAMINA APÓS USO DE  
MIVACÚRIO E ROCURÔNIO EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
ANESTESIA GERAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Doutor

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elizabeth Milla Tambara.

Coordenador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos

**CURITIBA**

**1999**

*A persistência é o caminho do êxito.*  
Charles Spencer Chaplin (1889-1977)

À minha querida esposa, Maria Aparecida, pelo seu carinho e compreensão durante esta etapa de nossas vidas.

Aos meus filhos, que na sua inocência e simplicidade despertam um significado especial no viver.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Elizabeth Milla Tambara, orientadora e amiga.

A todos os pacientes que participaram deste estudo.

Ao Dr. Fábio Maurício Topolski, pelo auxílio na coleta dos dados.

Ao Dr. Antonio Leite Oliva Filho, pela colaboração na análise estatística.

À Bioquímica Sra. Elvira Missako Doi, pelo auxílio na leitura das amostras.

À Srta. Patrícia Josviak, pela ajuda na digitação.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>x</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>3</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
<b>4 PACIENTES E MÉTODO.....</b>	<b>8</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>10</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>ANEXO 1 – CLASSIFICAÇÃO DE ESTADO FÍSICO.....</b>	<b>20</b>
<b>ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO.....</b>	<b>21</b>
<b>ANEXO 3 – FICHA DE APONTAMENTO.....</b>	<b>22</b>
<b>ANEXO 4 – PACIENTES DO GRUPO M .....</b>	<b>23</b>
<b>ANEXO 5 – PACIENTES DO GRUPO R .....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXO 6 – CONCENTRAÇÃO DE HISTAMINA PLASMÁTICA.....</b>	<b>25</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>26</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b>	<b>MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS E COLHEITA DAS AMOSTRAS.....</b>	<b>9</b>
<b>TABELA 2</b>	<b>DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS.....</b>	<b>10</b>
<b>TABELA 3</b>	<b>SEXO E ESTADO FÍSICO.....</b>	<b>10</b>
<b>TABELA 4</b>	<b>PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....</b>	<b>11</b>
<b>TABELA 5</b>	<b>PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA.....</b>	<b>12</b>
<b>TABELA 6</b>	<b>PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA.....</b>	<b>13</b>
<b>TABELA 7</b>	<b>FREQÜÊNCIA CARDÍACA.....</b>	<b>14</b>
<b>TABELA 8</b>	<b>LIBERAÇÃO DE HISTAMINA.....</b>	<b>15</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA - American Society of Anesthesiologists  
BNM - Bloqueador neuromuscular  
BPM - Batimento por minuto  
cm - Centímetro  
EDTA - Sodium ethylene diaminetetraacetic acid  
et al. - E outros  
EUA - Estados Unidos da América  
FC - Frequência cardíaca  
G - Gauge  
IgE - Imunoglobulina E  
kg - Quilograma  
mm Hg - Milímetro de mercúrio  
M - Mivacúrio  
mg.kg<sup>-1</sup> - Miligrama por quilograma  
ml - Mililitro  
min - Minuto  
nm - Nanomolar  
NS - Não significativo  
NY - New York  
PAM - Pressão arterial média  
R - Rocurônio  
Seg - Segundo

## RESUMO

Reações que ocorrem durante a anestesia podem ser caracterizadas como anafiláticas ou anafilactóides. Os bloqueadores neuromusculares são responsáveis por parte destas reações. O objetivo deste estudo é determinar a evidência de liberação de histamina, por meio da avaliação hemodinâmica e laboratorial, após administração de mivacúrio ou rocurônio, em doses utilizadas na prática clínica em pacientes submetidos à anestesia geral. Participaram do estudo trinta pacientes, com idade entre 18 e 70 anos, estado físico segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia I e II, distribuídos em dois grupos: Grupo M – pacientes que receberam mivacúrio; Grupo R – pacientes que receberam rocurônio. Os pacientes foram monitorizados por meio de oximetria de pulso, cardioscopia e pressão arterial invasiva. Foram avaliados os parâmetros cardiovasculares e a concentração plasmática de histamina nos períodos: pré-indução anestésica (momento 0); pós-administração de hipnótico (momento 2); dois (momento 4) e quatro minutos (momento 6) após a injeção de bloqueador neuro-muscular (mivacúrio ou rocurônio). As amostras foram colhidas nesses períodos em seringas resfriadas e centrifugadas por 10 minutos à 1.500 rotações por minuto em centrífuga à 4°C. As alíquotas foram analisadas pelo método Elisa para determinação da concentração de histamina plasmática. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que concerne à idade, peso, altura, sexo e estado físico. Os dados hemodinâmicos: pressão arterial sistólica, diastólica, média, e frequência cardíaca foram semelhantes entre os grupos estudados. Os níveis plasmáticos de histamina (nanomolar) nos diversos momentos foram: Grupo R (momento 0 =  $4,1 \pm 1,05$ ; momento 2 =  $3,85 \pm 1$ ; momento 4 =  $4,39 \pm 1,93$ ; momento 6 =  $6,04 \pm 4,04$ ) e Grupo M (momento 0 =  $3,95 \pm 1,47$ ; momento 2 =  $4,48 \pm 3,85$ ; momento 4 =  $11,09 \pm 15,6$ ; momento 6 =  $7,81 \pm 8,38$ ), sem diferenças significativas entre os grupos estudados. Quatro pacientes do Grupo M e três do Grupo R apresentaram aumento da concentração plasmática de histamina em momentos diferentes do estudo, não relacionados com variação hemodinâmica. Os resultados encontrados sugerem que o índice de liberação de histamina após administração em um minuto de rocurônio e mivacúrio, nas doses preconizadas



para intubação traqueal é baixo. Não houve correlação entre a liberação de histamina e alterações hemodinâmicas.

## ABSTRACT

Reactions that may occur during anesthesia are characterized as either anaphylactic or anaphylactoid. Neuromuscular blocking agents are responsible for some of these reactions. This study aims at evidencing histamine release by means of hemodynamic and laboratory assessment, after the administration of either mivacurium or rocuronium, in doses utilized in clinical practice for patients who have been submitted to general anesthesia. Thirty patients took part in the study, their ages varying between 18 and 70 years, physical status according to the American Society of Anesthesiologists I and II, distributed in two groups: Group M, patients who were given mivacurium; and Group R, patients who were given rocuronium. The patients were monitored by pulse oxymetry, cardioscopy, and invasive arterial pressure. Cardiovascular parameters and histamine concentration in the plasma were assessed at different times: pre-anesthetic induction (time 0); after hypnotic drug administration (time 2); two (time 4) and four (time 6) minutes after neuromuscular block (mivacurium or rocuronium). Samples were collected at those times in cooled syringes that were centrifuged for 10 minutes at 1,500 rpm in a centrifuge at 4 °C. The values were analyzed by the ELISA method, to determine the concentration of plasmatic histamine. There were no statistically significant differences between the two groups as far as age, weight, height, gender, and physical status were concerned. Hemodynamic data such as systolic, diastolic, and mean arterial pressure; and heart rate were similar in both groups. Plasmatic histamine levels (nanomolar) at the different times were: Group R (time 0 =  $4.1 \pm 1.05$ ; time 2 =  $3.85 \pm 1$ ; time 4 =  $4.39 \pm 1,93$ ; and time 6 =  $6.04 \pm 4.04$ ); and Group M (time 0 =  $3.95 \pm 1.47$ ; time 2 =  $4.48 \pm 3.85$ ; time 4 =  $11.09 \pm 15.6$ ; and time 6 =  $7.81 \pm 8.38$ ), showing no significant difference between the two groups. Four patients in Group M and three patients in Group R presented increased concentration of plasmatic histamine at the different times of the study, not related to hemodynamic variations. The findings suggest that the histamine release rate after the administration during one minute of rocuronium or mivacurium in the dose prescribed for tracheal intubation is low. There was no correlation between the release of histamine and hemodynamic changes.

## 1 INTRODUÇÃO

A utilização dos relaxantes musculares na anestesiologia resultou em avanços tecnológicos para várias especialidades afins, entre elas, cirurgia torácica e abdominal, neurocirurgia e terapia intensiva.

O curare teve seu marco histórico na publicação de GRIFFITH e JOHNSON (1942), como o primeiro emprego de bloqueador neuromuscular (BNM) em anestesia geral, apesar da sua administração no início do século 20 por De Caux (WILKINSON, 1991).

Anteriormente, o relaxamento muscular era obtido por meio de anestesia inalatória profunda com agentes como o ciclopropano e o éter ou anestesia espinal. Essas técnicas eram associadas a vários problemas como depressão cardiovascular e respiratória, com alto índice de morbidade e mortalidade (RUTH; HAUGEN; GROVE, 1947). ALMEIDA (1997), citando Foldes, descreve que, no período que antecedeu ao uso dos relaxantes musculares, a anestesia era mais uma arte, privilégio de poucos, do que uma ciência que poderia ser transmitida a muitos.

Inicialmente pequenas doses de relaxantes musculares eram administradas em pacientes ventilando espontaneamente. A falta de experiência com essas técnicas resultaram em complicações graves provenientes da depressão respiratória (BEECHER e TODD, 1954). Entretanto, estas não foram as únicas complicações associadas aos bloqueadores neuromusculares; as arritmias cardíacas, hipotensão e liberação de histamina, somaram-se às complicações respiratórias.

Os BNM são classificados como despolarizantes ou adespolarizantes, dependendo de seu mecanismo de ação nos receptores colinérgicos nicotínicos da junção neuromuscular.

Os agentes despolarizantes simulam a ação da acetilcolina, que é o neurotransmissor na junção neuromuscular. Despolarizam os terminais nervosos pré-juncionais e a membrana muscular pós-juncional. A despolarização persiste e é seguida por um período de insensibilidade que se manifesta clinicamente por paralisia muscular (RAMSEY, 1993).

Em contraste, os agentes adespolarizantes não possuem atividade agonista nos receptores da junção neuromuscular. Em vez disso, competem com a acetilcolina pelos locais de ligação no receptor, e, assim, impedem a despolarização fisiológica necessária para a contração muscular (RAMSEY, 1993).

Reações que ocorrem durante a anestesia podem ser caracterizadas como anafiláticas, isto é, imunológicas mediadas por Imunoglobulina E (Ig E) ou anafilactóides não imunológicas mediadas quimicamente (MOSS, 1995). Nos dois tipos de reação, as manifestações clínicas são idênticas, porém os aspectos fisiopatológicos e o tratamento são bastante diferentes.

Na reação anafilática, a IgE se liga à parede dos mastócitos causando degranulação e liberação de novas substâncias vaso-ativas como a histamina e o leucotrieno. Estas substâncias ativam outros sistemas (cininas e sistema do complemento) e atuam como fatores quimiotáticos para os eosinófilos e neutrófilos. Em contraste, nas reações anafilactóides somente mediadores pré-formados são liberados, entre os quais a histamina é o mais importante.

Os bloqueadores neuromusculares podem causar aumento dos níveis plasmáticos de histamina, por meio de ambos os mecanismos, sendo que o mecanismo não imunológico ocorre com maior frequência. A liberação de histamina promove redução da resistência vascular periférica, da pressão arterial média e aumento compensatório da frequência cardíaca. Estas alterações são geralmente transitórias e relacionadas à dose de BNM administrada e à sua velocidade de injeção. Os BNM também atuam sobre os receptores do sistema nervoso autônomo, causando alterações nas variáveis hemodinâmicas.

De acordo com LAXENAIRE et al., em 1990, a incidência de reações de natureza alérgica foi de uma ocorrência para cada 6.000 procedimentos anestésico-cirúrgicos.

## **2 OBJETIVO**

Este trabalho visa determinar a evidência de liberação de histamina, por meio da avaliação hemodinâmica e laboratorial, após administração de mivacúrio ou de rocurônio, em doses utilizadas na prática clínica para intubação traqueal.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

A histamina é um mediador intercelular que exerce efeitos potentes em vários sítios do organismo. Ela é produzida pela decarboxilação da histidina e se distribui de maneira uniforme pelo organismo dos mamíferos (WASERMAN, 1983), sendo um dos maiores mediadores das reações de hipersensibilidade. É armazenada em grandes quantidades nos grânulos metacromáticos dos mastócitos e basófilos, sendo liberada ativamente quando estas células entram em contato com um alérgeno ou com outra substância liberadora não específica, como os agentes farmacológicos. Por esta razão, a liberação de histamina no ser humano é geralmente descrita em termos de níveis plasmáticos.

A histamina é metabolizada por duas enzimas, entre elas a N-metiltransferase que a transforma em produtos inativos: N-metilhistamina e ácido N-metilimidazólico. A meia vida da histamina no plasma é curta, menor que 1 minuto em condições normais. Após 5 a 10 minutos da administração de uma droga liberadora de histamina, a reação pode ter se completado (BABE e SERAFIN, 1996).

O corrente interesse clínico na determinação da histamina visa à identificação e pesquisa das substâncias responsáveis pela resposta de hipersensibilidade imediata em pacientes alérgicos. Os alérgenos podem ser identificados pela mensuração da histamina liberada pelos basófilos *in vitro* ou em *in vivo*, tornando possível a determinação das variações dos níveis de histamina em fluidos como o plasma (MORELA e DELAAGE, 1988).

No desenvolvimento de novas drogas, os investigadores utilizaram diferentes estratégias para determinar a liberação de histamina, incluindo a preparação dos mastócitos, com estudos realizados em animais e humanos.

Para a grande maioria das drogas liberadoras de histamina utilizadas, alguma evidência será demonstrável a partir da preparação de tecidos isolados ou mastócitos. A maior parte da histamina encontra-se armazenada nos mastócitos, entretanto basófilos, e até células endoteliais, podem conter histamina. MOSS (1995), citando Barret e Pierce, refere ser importante salientar que a quantidade de histamina encontrada nos mastócitos e sua suscetibilidade para liberação é espécie e tecido dependente.

Os mastócitos de macaco, rato, ou cachorro podem comportar-se de maneira diferente dos mastócitos humanos. Os mastócitos da pele podem ser diferentes dos encontrados no pulmão. Por estas razões, os modelos celulares ou tecidos isolados somente servem de

parâmetro para possíveis reações no homem, explicando o porquê de o eritema cutâneo ocorrer sem manifestação sistêmica (MORELA e DELAAGE, 1988).

Clinicamente são reconhecidas várias modificações fisiológicas provenientes da liberação de histamina. Estas incluem hiperemia cutânea, bronco-espasmo e modificações cardiovasculares. Enquanto um sinal precoce de liberação de histamina no paciente acordado pode ser o gosto metálico, isto não pode ser constatado durante a anestesia geral. Apesar do bronco-espasmo ser geralmente apontado como fato principal na reação alérgica (MOSS, 1995), LAXENAIRE et al. (1990) demonstraram ser o colapso cardiovascular o achado mais freqüente.

As manifestações cutâneas dos agentes anestésicos podem não ser devidas à liberação de histamina e sua importância na reação sistêmica é questionável (DOENICKE et al., 1994). MOSS (1995) sugere que as manifestações cutâneas associadas com a administração de atracúrio, provavelmente refletem a liberação local de histamina, mas não teriam relação com os níveis plasmáticos de histamina.

Em geral, qualquer colapso cardiovascular inexplicado após administração de alguma droga deve sugerir uma reação alérgica ou pseudo-alérgica.

A primeira morte proveniente da anafilaxia foi relatada no ano de 2600 a.c. (HOLZMAN e HIRSCHMAN, 1998). Escrita em hieróglifos, conta a história que Menes morreu após uma picada de abelha Hymenoptera. Em 1902, Portier e Richef reportaram que após uma injeção de extrato de anemona do mar em cachorros não causaria efeito sistêmico, contudo uma segunda injeção poderia resultar em reação sistêmica fatal. O termo anafilaxia foi inicialmente utilizado para descrever o fenômeno no qual a exposição repetida a uma proteína estranha produziria uma reação adversa em vez de imunização. Ambos receberam o prêmio Nobel de Medicina em 1913 por este achado (HOLZMAN e HIRSCHMAN, 1998).

DUARTE (1990), em revisão sobre reações adversas de tipo alérgico no período perianestésico, relatou aumento na sua incidência, a partir da década de 1970, e várias razões poderiam explicar esse fato, tais como o aumento global do número de cirurgias, da repetição de procedimentos cirúrgicos no mesmo indivíduo, o uso crescente de substâncias histamino liberadoras, a tendência de relatar com mais freqüência os fatos ocorridos e um maior conhecimento sobre as reações alérgicas.

Reações anafiláticas foram descritas em quase todas as classes de agentes anestésicos, sendo que vários estudos demonstraram que a maior parte envolveu BNM (MOSS, 1995;

LAXENAIRE et al., 1990; LAXENAIRE, et al., 1993). No primeiro estudo epidemiológico sobre drogas anestésicas responsáveis por anafilaxia, realizado na França entre 1985 e 1989, foram investigadas 1.240 reações alérgicas (LAXENAIRE et al., 1990). A droga mais comumente envolvida foi o BNM, representando 54% dos casos. No estudo (LAXENAIRE et al., 1993), realizado entre 1989 e 1991 pelos mesmos autores, foi demonstrado que 70% das reações anafiláticas envolveram o uso de BNM. Nesta série o suxametônio e o vecurônio foram responsáveis, respectivamente, por 43% e 37% das reações. Embora o vecurônio não cause mediação química de liberação de histamina *in vivo*, pode provocar reação imune. Contrariamente, o atracúrio pode causar reação imunológica, mas usualmente estas são de origem mediada quimicamente.

O terceiro estudo multicêntrico francês feito por LAXENAIRE et al. (1996), relatou a ocorrência de 57,8% de choque de origem imunológica, em que os BNM representaram 59,2% dos casos. O suxametônio foi responsável por 39,3 % das anafilaxias relacionadas aos BNM, o vecurônio por 36%, o atracúrio por 14,5%, o pancurônio por 4,8%, a galamina por 3,1% e o alcurônio por 2,3%. Os autores concluíram que as diferenças na incidência das reações foram relacionadas ao uso clínico dos relaxantes musculares na França para o vecurônio e o atracúrio, entretanto o mesmo não foi observado para o suxametônio que, apesar de somente representar 5% do mercado dos BNM naquele país foi responsável por 39% das reações. Este estudo confirmou os resultados obtidos nos dois primeiros, demonstrando que mais da metade das reações alérgicas ocorridas durante a anestesia foi de origem imune, devido a anticorpos anti IgE. O estudo recomenda a avaliação sistemática várias semanas após a reação alérgica, com a finalidade de descartar subseqüentemente agentes anestésicos responsáveis pela anafilaxia.

A fisiopatologia das reações alérgicas foi bem descrita por STOELTING (1983), que apontou quatro mecanismos responsáveis pelo desencadeamento destas. Os BNM envolvem dois destes mecanismos.

Anafilaxia é um tipo de reação imuno mediada, geralmente IgE dependente, podendo ser causada também por anticorpos IgG de sensibilização a curto prazo. Nestes casos, a exposição inicial a um antígeno estimula a produção de IgE, criando-se as condições para que numa exposição posterior ocorra a degranulação de basófilos e mastócitos. A anafilaxia corresponde à Reação tipo I da classificação de Gell e Combs, ou seja, a uma hipersensibilidade imediata (STOELTING, 1983).



O efeito direto da droga nos mastócitos e basófilos pode promover a liberação de mediadores químicos. A histamina liberada por drogas é um fenômeno conhecido, e a estrutura química dos fármacos liberadores é tão diversa que qualquer composto com dois ou mais grupos básicos, separados por uma cadeia de átomos de carbono, alifática ou aromática pode apresentar esta propriedade (STOELTING, 1983).

Em 1959, PATTON havia sugerido algumas características no que concerne à liberação de histamina e que permanecem válidas: 1) o fenômeno não exige sensibilização prévia; 2) após liberação maciça de histamina torna-se difícil reproduzir o evento durante um certo tempo, estabelecendo-se uma espécie de período refratário; 3) há uma correlação entre a liberação de histamina e a velocidade com que é injetada a substância liberadora.

#### 4 PACIENTES E MÉTODO

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, durante os meses de outubro de 1997 a março de 1998.

Foram avaliados 30 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos, peso entre 45 e 100 quilogramas (kg), altura entre 140 a 190 centímetros (cm), classificados de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) em estado físico I e II (Anexo 1); submetidos à anestesia geral.

Foram excluídos os pacientes que apresentavam doença pulmonar, renal, hepática, neuromuscular, história de alergia a medicamentos e que utilizavam inibidores dos receptores da histamina ou antidepressivos.

Os pacientes foram distribuídos de maneira aleatória, em dois grupos de acordo com o BNM administrado: grupo M — pacientes que receberam  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de mivacúrio; e grupo R — pacientes que receberam  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de rocurônio. Eles receberam a visita pré-operatória na noite anterior à cirurgia, na qual foram avaliadas suas condições físicas e solicitadas as autorizações para participação no estudo (Anexo 2). Na manhã seguinte ao adentrar à sala de cirurgia, após anestesia local, com 1 mililitro (ml) de lidocaína a 1%, os pacientes foram submetidos à punção de veia com cânula de vialon® (2" Poliuretano Híbrido Co-polímero) 16 ou 18 gauge (G) (*Insyte, N.Y., EUA*) e de artéria radial, do lado não dominante, com cânula de vialon® 20G (*Insyte, N.Y., EUA*). A monitorização constou de eletrocardiografia, na derivação D2, medida da pressão arterial invasiva e oximetria de pulso, através de aparelho *OHMEDA, EUA*.

Foram colhidas amostras de sangue arterial (5 ml) antes da indução anestésica com  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de etomidato e dois minutos depois. Após a colheita da segunda amostra, foi injetado o BNM durante um minuto. Esperou-se 2 min. para a 3ª colheita de sangue e 4 min. para a 4ª (tabela 1). As colheitas foram feitas de acordo com as recomendações descritas por LORENZ et al. (1972). Elas realizaram-se em seringas resfriadas e colocadas em tubos contendo ácido etilenodiaminotetraacético sódico (EDTA) e mantidas em gelo até centrifugação. As amostras foram centrifugadas 20 min. após a colheita por um período de 10 min. em centrífuga resfriada a 4 graus Celsius e regulada para 1.500 rotações por min. Após a centrifugação coletaram-se os 2/3 superiores do plasma em microtúbulos autoclavados, cada um contendo 0,5 ml. As alíquotas foram congeladas a -20 graus Celsius até a leitura.

Verificou-se as concentrações de histamina plasmática por meio de método enzimático (*método Elisa, Coulter Immunotech, Lille, França*), com sensibilidade de 0,2 nanomolar (nm). Realizaram-se duas leituras para cada amostra. Todas as amostras continuam congeladas para eventual controle. Valores de histamina plasmática < 10 nm foram considerados normais. Anotaram-se em ambos os grupos depois de cada coleta sanguínea: pressão arterial sistólica, diastólica e média, e frequência cardíaca (Anexo 3).

Os dados referentes a idade, peso, altura, pressão arterial, e frequência cardíaca, foram analisados por meio do teste t de Student. Dados referentes ao sexo e estado físico foram analisados pelo teste do qui-quadrado. As concentrações plasmáticas de histamina foram comparadas por Análise de Variância. O intervalo de confiança admitido foi de 95%.

**TABELA 1 – MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS E DE COLHEITAS DAS AMOSTRAS**

TRATAMENTO	ETOMIDATO	BNM		
Tempo (min)	0	2	4	6
Amostras	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>

BNM: Bloqueador neuromuscular

## 5 RESULTADOS

Um paciente do Grupo Rocurônio foi retirado do estudo em virtude da hemólise de suas amostras. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que concerne à idade, peso, altura (tabela 2), sexo e estado físico (tabela 3).

**TABELA 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS APRESENTADOS PELOS PACIENTES DOS GRUPOS MIVACÚRIO E ROCURÔNIO EM RELAÇÃO À MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA**

DADOS	MIVACÚRIO		ROCURÔNIO		ESTATÍSTICA <sup>(1)</sup>	
	(n=15)		(n=14)		Valor	Significância
Idade (anos)	39,6 ± 12,4	41,1 ± 17,1			p = 0,879	NS
Peso (kg)	6,3 ± 12,7	63,6 ± 14,4			p = 0,574	NS
Altura (cm)	165 ± 8	162 ± 11			p = 0,414	NS

FONTE: Anexos 4 e 5

NOTA: kg – quilograma; cm – centímetro; NS – não significativo

(1) Para a comparação dos dados da idade foi utilizado o teste não-paramétrico “Mann-Whitney” e para o peso e a altura o teste paramétrico “t de Student”

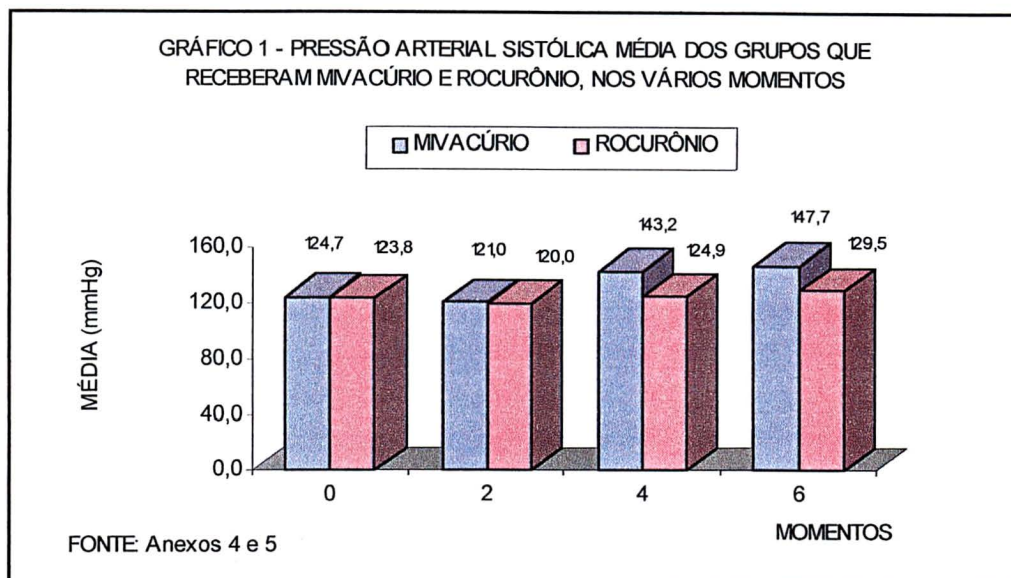
**TABELA 3 – SEXO E ESTADO FÍSICO DOS PACIENTES NOS GRUPOS AVALIADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA**

DADOS	MIVACÚRIO		ROCURÔNIO		ESTATÍSTICA <sup>(1)</sup>	
	Nº	%	Nº	%	Valor	Significância
SEXO	15	100,0	14	100,0	p = 0,2999	NS
• Masculino	04	26,7	06	42,9		
• Feminino	11	73,3	08	57,1		
ASA	15	100,0	14	100,0	p = 0,2999	NS
• I	11	73,3	08	57,1		
• II	04	26,7	06	42,9		

FONTE: Anexos 4 e 5

(1) Aplicado o teste não-paramétrico “Exato de Fisher”.

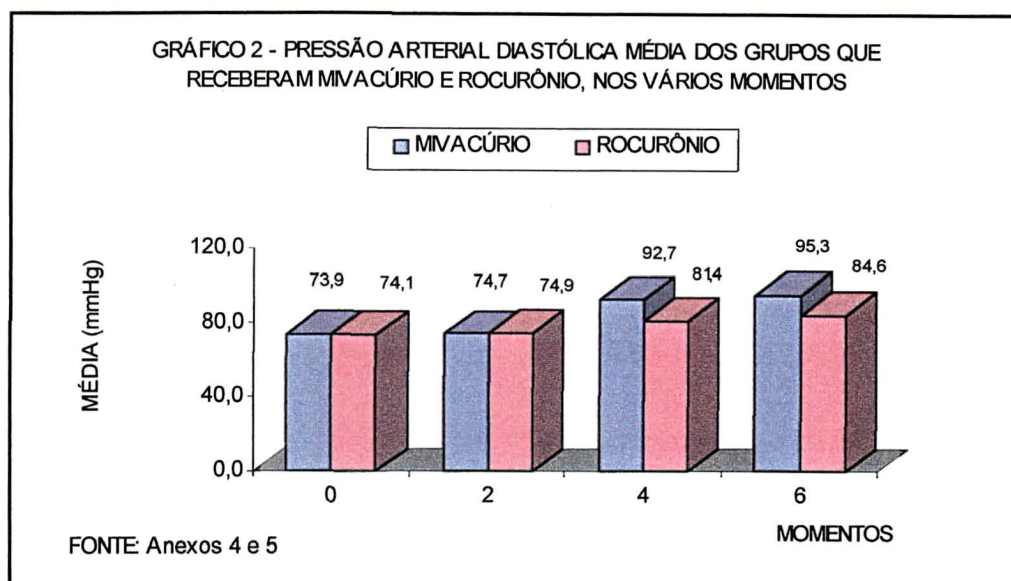
Os valores dos parâmetros hemodinâmicos forma semelhantes em ambos os grupos nos vários momentos, e estão representados nos gráficos (1 a 4) e tabelas (4 a 7) .



**TABELA 4 – PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA DOS GRUPOS QUE RECEBERAM MIVACÚRIO E ROCURÔNIO (MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA)**

MOMENTOS	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)		ESTATÍSTICA <sup>(1)</sup>
	Mivacúrio (n=15)	Rocurônio (n=14)	Significância
0	124,73 ± 21,26	123,79 ± 19,66	NS
2	121,00 ± 20,02	120,00 ± 22,79	NS
4	143,20 ± 53,27	124,86 ± 29,96	NS
6	147,67 ± 53,02	129,50 ± 33,32	NS

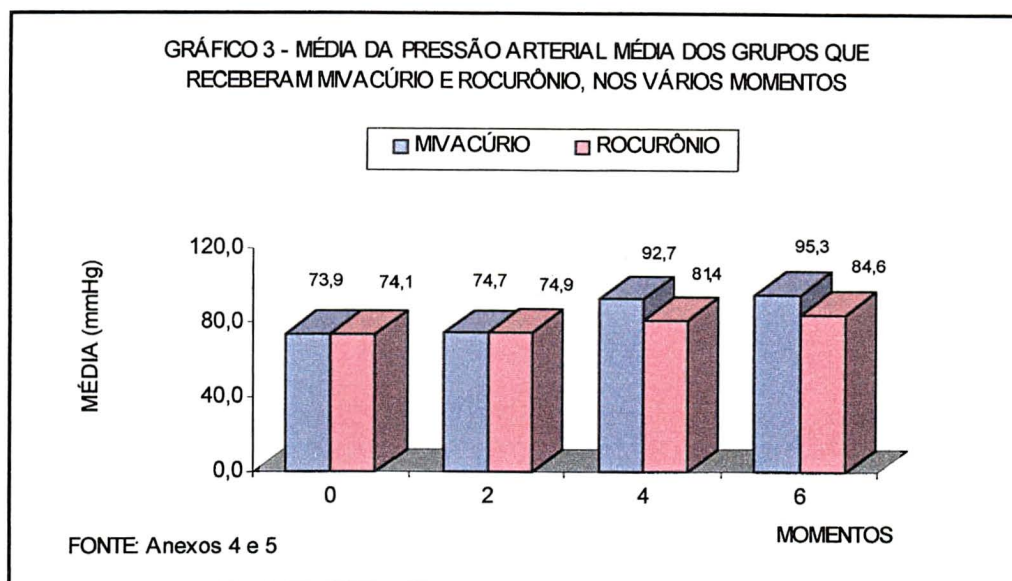
(1) Aplicado o teste não-paramétrico “Mann-Whitney”.  
mmHg: milímetro de mercúrio



**TABELA 5 – PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA DOS GRUPOS QUE RECEBERAM MIVACÚRIO E ROCURÔNIO (MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA)**

MOMENTOS	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)				ESTATÍSTICA <sup>(1)</sup>
	Mivacúrio (n=15)		Rocurônio (n=14)		Significância
0	73,93	± 16,52	74,14	± 14,55	NS
2	74,73	± 17,40	74,86	± 9,85	NS
4	92,67	± 42,28	81,36	± 15,05	NS
6	95,27	± 41,72	84,57	± 16,89	NS

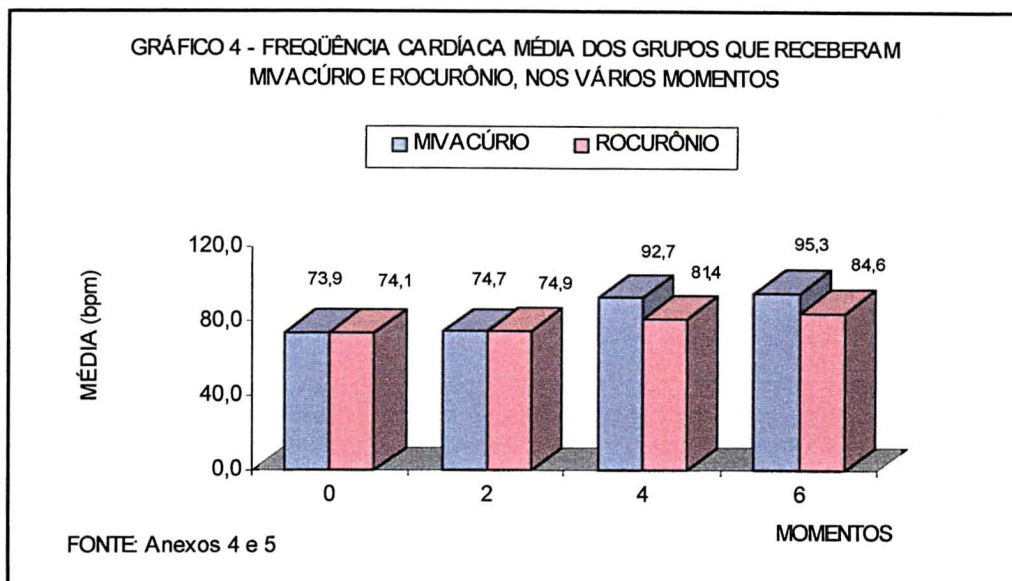
(1) Aplicado o teste não-paramétrico “Mann-Whitney”.  
mmHg: milímetro de mercúrio



**TABELA 6 – PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA DOS GRUPOS QUE RECEBERAM MIVACÚRIO E ROCURÔNIO (MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA)**

MOMENTOS	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mmHg)		ESTATÍSTICA <sup>(1)</sup>
	Mivacúrio (n=15)	Rocurônio (n=14)	Significância
0	94,27 ± 16,40	94,36 ± 14,01	NS
2	87,93 ± 17,35	95,57 ± 13,66	NS
4	110,07 ± 49,46	96,36 ± 22,66	NS
6	115,47 ± 46,69	101,93 ± 20,33	NS

(1) Aplicado o teste não-paramétrico “Mann-Whitney”.  
mmHg: milímetro de mercúrio



**TABELA 7 - FREQUÊNCIA CARDÍACA DOS GRUPOS QUE RECEBERAM MIVACÚRIO E ROCURÔNIO (MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA)**

MOMENTOS	FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)		ESTATÍSTICA <sup>(1)</sup>
	Mivacúrio (n=15)	Rocurônio (n=14)	Significância
0	81,00 ± 12,48	75,57 ± 11,79	NS
2	82,33 ± 13,69	74,93 ± 17,49	NS
4	89,47 ± 21,07	76,50 ± 17,95	NS
6	96,00 ± 36,27	77,86 ± 16,33	NS

(1) Aplicado o teste não-paramétrico "Mann-Whitney".  
bpm: batimentos por minuto



Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à liberação de histamina (tabela 8).

**TABELA 8 - CONCENTRAÇÃO MÉDIA DE HISTAMINA APÓS ADMINISTRAÇÃO DE MIVACÚRIO OU ROCURÔNIO NOS VÁRIOS MOMENTOS (MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA)**

MOMENTOS	HISTAMINA PLASMÁTICA (nm)				ESTATÍSTICA <sup>(1)</sup>
	Mivacúrio (n=15)		Rocurônio (n=14)		Significância
0	3,95	± 1,47	4,10	± 1,05	NS
2	4,48	± 3,85	3,85	± 1,00	NS
4	11,09	± 15,60	4,39	± 1,93	NS
6	7,81	± 8,38	6,04	± 4,04	NS

(1) Aplicado o teste não-paramétrico "Mann-Whitney".  
nm: nanomolar

Quatro pacientes do grupo Mivacúrio e três do Rocurônio apresentaram aumento da concentração plasmática de histamina em momentos diferentes dos avaliados pelo estudo não havendo correlação com a variação hemodinâmica.

A administração de etomidato acarretou mioclonia em 20% dos pacientes.

## 6 DISCUSSÃO

A reação imunológica mediada quimicamente é a que ocorre mais freqüentemente após a indução anestésica. Os BNM, sedativos, opióides e antibióticos são os responsáveis pela liberação de histamina nesse momento. Pode ser impossível reconhecer um evento realmente alérgico de um mediado quimicamente, visto que algumas drogas podem causar a reação pelos dois mecanismos (MOSS,1995). Entretanto, pequena variação no manejo prático pode influenciar de maneira importante a liberação de histamina mediada quimicamente e resultar num ato anestésico mais seguro.

Geralmente, durante o período de indução anestésica, as drogas são administradas rapidamente. Se estas drogas apresentarem propensão para liberação de histamina, mediada via quimicamente, a administração rápida pode aumentar esta resposta, fato particularmente bem documentado com os BNM. Em termos práticos a diferença entre administrar uma droga em cinco segundos ou em um minuto é somente importante durante a indução em seqüência rápida. Devido a isto, parece prudente aumentar o tempo de injeção do BNM.

Na presente pesquisa foi escolhido o etomidato como agente de indução por apresentar uma pequena incidência de anafilaxia e perfil hemodinâmico estável. Apesar de o tiopental ser o agente mais utilizado em trabalhos clínicos (LIEN et al., 1995; DOENICKE et al., 1994; TAKEDA et al., 1995), pode estar associado à instabilidade hemodinâmica e ao aumento nas concentrações de histamina plasmática, conforme DOENICKE et al. (1996) e DENMAN et al. (1996). Segundo estudo publicado por CLARKE e WALKINS (1993), o etomidato foi responsável por 4% dos casos de reação anafilática contra 56% do tiopental.

A mioclonia observada em 20% dos pacientes neste estudo após a utilização do etomidato é comum e foi descrita por DOENICKE et al. (1999) como resultado da desinibição cortical.

Entre as características desejáveis de um BNM pode-se citar a ausência de liberação de histamina e de alterações no sistema cardiovascular. MUIR et al. (1989), em estudos experimentais, concluíram que somente as doses muito maiores do que as requeridas para o bloqueio neuromuscular causariam bloqueio ganglionar e de receptor muscarínico. Os BNM de baixa potência oferecem mais moléculas da droga que os de alta potência, aumentando a incidência da liberação de histamina via não imunológica. Isto parece ser particularmente verdadeiro para a classe dos benzilisoquinolíneos. Para os BNM da classe dos esteróides pode

ser um fator de menor importância, entretanto há um certo limite para esta segurança relativa com respeito à liberação não imunológica de histamina. A baixa potência do Org 7617 parece induzir liberação não imunológica de histamina em doses clínicas (VAN DER BROEK et al., 1994).

Neste estudo, a velocidade de injeção dos BNM foi padronizada em um minuto e a dosagem dos BNM em 2 X ED95, para evitar que estes fatores alterassem o resultado. Nesta pesquisa, os resultados foram semelhantes às primeiras investigações clínicas com rocurônio, que demonstraram não haver liberação significativa de histamina, mesmo com doses de até duas vezes maiores às preconizadas (DAVIS et al., 1991; MAYER et al., 1992; LEVY et al., 1994). LEVY et al. (1994) estudaram as modificações cardiovasculares e a liberação de histamina causadas pela injeção rápida de rocurônio (5 seg.) com doses de 0,6 a 0,9 mg.kg<sup>-1</sup> e não encontraram variações significativas. Porém, NAGUIB *et al.* (1995), utilizando as mesmas dosagens empregadas neste estudo, com injeção em 5 seg., observaram que o rocurônio não causou modificações hemodinâmicas e na concentração de histamina, mas que o mivacúrio desenvolveu valores até 370% acima do controle na liberação de histamina, diminuição da PAM e aumento da FC.

Na presente pesquisa um paciente do grupo M apresentou níveis basais de histamina elevados, mantendo o mesmo padrão após o uso do BNM, sem apresentar evidências clínicas. Três pacientes deste mesmo grupo e três pacientes do grupo R desenvolveram níveis elevados de histamina plasmática, após utilização de BNM, sem relação significativa com as alterações hemodinâmicas. A esse respeito, MOSS e ROSOW (1983) evidenciaram que o aumento da concentração plasmática de histamina pode não ter relação com os BNM e acontecer devido a outros fatores, entre eles a anestesia e a cirurgia.

De acordo com SAVARESE et al. (1989), após a administração de mivacúrio, 0,20 mg.kg<sup>-1</sup>, em velocidades variando entre 10 a 15 seg., observaram um aumento médio dos níveis de histamina em torno de 132%, enquanto em injeções com velocidade acima de 60 segundos tal fato não foi constatado. Em outro estudo, CHOI et al. (1989), concluíram que a injeção rápida de mivacúrio em doses 2,5 X ED95 provoca alterações hemodinâmicas e liberação de histamina, e que em injeções mais lentas estas modificações eram mínimas. Estes dados encontrados na população adulta também foram descritos por SARNER *et al.* (1989) em crianças. Por outro lado, LIEN et al. (1995), sugeriram que a administração rápida de mivacúrio em doses até 8 X ED 95 não resultaria na liberação de histamina ou efeitos sobre o

sistema cardiovascular. A metodologia empregada por estes autores estabelecia que os pacientes estivessem em plano anestésico antes da administração do BNM.

Na tentativa de minimizar a possibilidade de outros fatores contribuírem para o aumento dos níveis de histamina, as amostras foram colhidas cuidadosamente para que a aspiração do sangue não causasse hemólise, o que iria interferir no exame laboratorial. Com a mesma finalidade após a colheita foram colocadas imediatamente no gelo (LORENZ et al. 1972). O cateter utilizado para colheita foi diferente do usado para administração das drogas, pois várias substâncias, incluindo solução salina, podem causar degranulação dos mastócitos (LIEN et al., 1995). As leituras das amostras foram realizadas após o armazenamento de uma quantidade suficiente para o melhor aproveitamento do reagente. Segundo LAROCHE et al. (1995), este fato não teria nenhuma interferência sobre o resultado, pois a histamina permanece estável quando congelada. Estes autores não encontraram diferenças significativas entre leituras realizadas após um período de 4 meses e de 3 anos da colheita. Concluíram que existem técnicas confiáveis, e que não há justificativa com exceção do custo, para não fazer as dosagens quando há suspeita de anafilaxia.

Em estudo de McCOY et al. (1993), comparativo entre rocurônio e vecurônio em doses equipotentes, a administração de rocurônio foi associada a um aumento da FC em 7% e redução da PA em 5% (não significativas estatisticamente), não sendo constatado clínica e laboratorialmente evidência de liberação de histamina.

O envolvimento dos sistemas respiratório e cardiovascular na anafilaxia são de extrema importância. Durante anestesia geral ou regional, as alterações cardiovasculares predominam (FISHER e BALDO, 1993), porém, HOLZMAN e HIRSCHMAN (1998), citando Beard, referem ser as complicações pulmonares responsáveis por 70% das causas de óbito. CORNET et al. (1994), estudaram pacientes portadores de doença coronariana e observaram que com doses de 0,6 e 0,9 mg. kg<sup>-1</sup> de rocurônio associado a benzodiazepínico e fentanil, não houve alteração no perfil cinético da função ventricular.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados sugerem que o índice de liberação de histamina, após administração em um minuto, de rocurônio e mivacúrio, nas doses preconizadas para intubação traqueal, é baixo. Não houve correlação entre a liberação de histamina e alterações hemodinâmicas.

**ANEXO 1****CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FÍSICO DE ACORDO COM A ASA: AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS.**

Classe 1 - paciente saudável.

Classe 2 - paciente com doença sistêmica discreta.

Classe 3 - paciente com doença sistêmica grave, com limitação de atividade, mas não incapacitante.

Classe 4 - paciente com doença sistêmica incapacitante e que representa perigo de vida.

Classe 5 - paciente moribundo, sem esperança de vida por mais de 24 horas, com ou sem cirurgia.

FONTE: PASTERNAK , 1995.

**ANEXO 2****TERMO DE CONSENTIMENTO**

*Eu, \_\_\_\_\_ declaro ter conhecimento que serei submetido(a) a um estudo no qual será utilizado bloqueador neuromuscular (medicamento necessário para relaxamento dos músculos, sendo que o mesmo faz parte da rotina de uma anestesia geral e que está em uso vigente no país, sem apresentar riscos maiores do que os utilizados na padronização do Hospital de Clínicas). Declaro também estar ciente que serão colhidas amostras de sangue (5 ml cada uma, perfazendo um total de 20 ml) de minha artéria radial, sendo que a punção desta auxiliará na monitorização de minha pressão arterial (procedimento utilizado na rotina das cirurgias cardíacas, neurocirurgias com raras complicações). No advento de qualquer complicação durante o período do estudo o Serviço de Anestesiologia se responsabilizará pelo tratamento adequado. Em qualquer momento do estudo poderei desistir do mesmo sem que o fato repercuta em meu tratamento.*

*Curitiba,*

**ANEXO 3****FICHA DE APONTAMENTO**

PACIENTE NÚMERO:

ASA:

REGISTRO:

SEXO

PESO:

IDADE:

ALTURA:

TEMPO 0

PAS:

PAD:

PAM:

FC:

TEMPO 2

PAS:

PAD:

PAM:

FC:

TEMPO 4

PAS:

PAD:

PAM:

FC:

TEMPO 6

PAS:

PAD:

PAM:

FC:



**ANEXO 4 - PACIENTES DO GRUPO M**

Sexo	Idade	Peso	Alt	ASA	PAS 0	PAD 0	PAM 0	FC 0	PAS 2	PAD 2	PAM 2	FC 2	PAS 4	PAD 4	PAM 4	4	PAS 6	PAD 6	PAM 6	FC 6
F	29,00	62,00	1,67	1,00	131,00	73,00	91,00	95,00	139,00	73,00	91,00	93,00	140,00	100,00	125,00	87,00	154,00	112,00	133,00	140,00
F	41,00	50,00	1,60	1,00	99,00	80,00	90,00	81,00	102,00	64,00	70,00	71,00	115,00	73,00	87,00	77,00	109,00	70,00	90,00	77,00
F	21,00	50,00	1,50	1,00	130,00	83,00	101,00	93,00	113,00	70,00	88,00	113,00	120,00	82,00	94,00	92,00	128,00	79,00	98,00	107,00
F	18,00	45,00	1,58	1,00	120,00	65,00	86,00	80,00	130,00	70,00	90,00	100,00	130,00	70,00	90,00	100,00	155,00	100,00	124,00	130,00
F	43,00	84,00	1,62	2,00	88,00	54,00	70,00	68,00	97,00	50,00	69,00	60,00	106,00	56,00	78,00	76,00	84,00	46,00	60,00	68,00
M	57,00	74,00	1,74	2,00	109,00	47,00	75,00	81,00	103,00	48,00	71,00	78,00	100,00	49,00	69,00	71,00	92,00	44,00	64,00	72,00
M	46,00	63,00	1,80	1,00	140,00	75,00	100,00	95,00	119,00	68,00	89,00	79,00	145,00	78,00	105,00	94,00	153,00	77,00	106,00	99,00
F	46,00	57,00	1,63	1,00	130,00	78,00	100,00	74,00	129,00	79,00	98,00	72,00	146,00	77,00	100,00	115,00	207,00	132,00	164,00	137,00
M	59,00	74,00	1,74	2,00	158,00	97,00	124,00	67,00	152,00	91,00	119,00	83,00	240,00	151,00	186,00	60,00	234,00	153,00	184,00	50,00
F	27,00	72,00	1,63	1,00	147,00	84,00	106,00	98,00	143,00	90,00	107,00	94,00	132,00	92,00	114,00	80,00	151,00	102,00	126,00	81,00
F	45,00	62,00	1,62	1,00	129,00	75,00	99,00	73,00	134,00	80,00	100,00	87,00	230,00	127,00	172,00	80,00	146,00	80,00	105,00	57,00
F	28,00	73,00	1,60	1,00	92,00	54,00	73,00	102,00	87,00	73,00	56,00	86,00	74,00	56,00	43,00	89,00	94,00	58,00	75,00	86,00
F	48,00	82,00	1,65	1,00	156,00	110,00	125,00	72,00	135,00	96,00	109,00	78,00	243,00	206,00	228,00	150,00	262,00	191,00	227,00	180,00
M	48,00	62,00	1,76	1,00	124,00	62,00	82,00	71,00	96,00	57,00	74,00	74,00	87,00	60,00	71,00	85,00	91,00	59,00	72,00	86,00
F	38,00	85,00	1,60	2,00	118,00	72,00	92,00	65,00	136,00	112,00	88,00	67,00	140,00	113,00	89,00	86,00	155,00	126,00	104,00	70,00
Média	39,60	66,33	1,65		124,73	73,93	94,27	81,00	121,00	74,73	87,93	82,33	143,20	92,67	110,07	89,47	147,67	95,27	115,47	96,00
Dp	12,44	12,66	0,08		21,26	16,52	16,40	12,48	20,02	17,40	17,35	13,69	53,27	42,28	49,46	21,07	53,02	41,72	46,69	36,27
Mx	18,00	45,00	1,50		88,00	47,00	70,00	65,00	87,00	48,00	56,00	60,00	74,00	49,00	43,00	60,00	84,00	44,00	60,00	50,00
Min	59,00	85,00	1,80		158,00	110,00	125,00	102,00	152,00	112,00	119,00	113,00	243,00	206,00	228,00	150,00	262,00	191,00	227,00	180,00

**ANEXO 5 - PACIENTES DO GRUPO R**

Sexo	Idade	Peso	Alt	ASA	PAS 0	PAD 0	PAM 0	FC 0	PAS 2	PAD 2	PAM 2	FC 2	PAS 4	PAD 4	PAM 4	FC 4	PAS 6	PAD 6	PAM 6	FC 6
M	69,00	99,00	1,85	2,00	124,00	74,00	93,00	58,00	123,00	80,00	106,00	58,00	140,00	95,00	110,00	63,00	159,00	103,00	113,00	87,00
F	42,00	45,00	1,55	1,00	95,00	74,00	85,00	64,00	96,00	62,00	78,00	49,00	130,00	90,00	98,00	58,00	125,00	80,00	100,00	62,00
M	18,00	50,00	1,70	2,00	92,00	50,00	68,00	73,00	71,00	69,00	70,00	91,00	67,00	60,00	64,00	61,00	62,00	59,00	61,00	65,00
F	49,00	63,00	1,59	1,00	123,00	70,00	92,00	62,00	127,00	76,00	97,00	65,00	140,00	87,00	106,00	68,00	160,00	102,00	134,00	84,00
F	70,00	50,00	1,40	2,00	130,00	70,00	95,00	82,00	120,00	70,00	90,00	80,00	117,00	64,00	89,00	78,00	120,00	65,00	90,00	70,00
F	36,00	64,00	1,65	2,00	122,00	74,00	94,00	70,00	101,00	82,00	94,00	87,00	109,00	91,00	66,00	105,00	111,00	82,00	93,00	106,00
M	24,00	59,00	1,62	1,00	130,00	90,00	108,00	59,00	149,00	95,00	114,00	53,00	128,00	82,00	101,00	57,00	130,00	90,00	103,00	53,00
F	39,00	70,00	1,54	1,00	147,00	89,00	109,00	88,00	146,00	88,00	113,00	105,00	201,00	109,00	149,00	99,00	208,00	114,00	140,00	98,00
F	26,00	60,00	1,58	1,00	120,00	70,00	82,00	73,00	94,00	71,00	81,00	82,00	115,00	65,00	79,00	74,00	132,00	86,00	100,00	98,00
F	41,00	84,00	1,60	1,00	122,00	47,00	83,00	79,00	129,00	62,00	88,00	60,00	112,00	64,00	83,00	66,00	106,00	61,00	86,00	70,00
M	20,00	52,00	1,52	1,00	99,00	63,00	80,00	84,00	110,00	72,00	90,00	82,00	103,00	75,00	88,00	83,00	131,00	96,00	109,00	76,00
M	44,00	72,00	1,78	2,00	147,00	98,00	116,00	82,00	140,00	63,00	99,00	57,00	121,00	88,00	101,00	62,00	117,00	84,00	99,00	61,00
M	64,00	60,00	1,70	2,00	161,00	84,00	112,00	93,00	138,00	82,00	110,00	88,00	112,00	71,00	88,00	86,00	107,00	67,00	83,00	92,00
F	33,00	62,00	1,60	1,00	121,00	85,00	104,00	91,00	136,00	76,00	108,00	92,00	153,00	98,00	127,00	111,00	145,00	95,00	116,00	68,00
Média	41,07	63,57	1,62		123,79	74,14	94,36	75,57	120,00	74,86	95,57	74,93	124,86	81,36	96,36	76,50	129,50	84,57	101,93	77,86
Dp	17,11	14,36	0,11		19,66	14,55	14,01	11,79	22,79	9,85	13,66	17,49	29,96	15,05	22,66	17,95	33,32	16,89	20,33	16,33
Mx	18,00	45,00	1,40		92,00	47,00	68,00	58,00	71,00	62,00	70,00	49,00	67,00	60,00	64,00	57,00	62,00	59,00	61,00	53,00
Min	70,00	99,00	1,85		161,00	98,00	116,00	93,00	149,00	95,00	114,00	105,00	201,00	109,00	149,00	111,00	208,00	114,00	140,00	106,00

## ANEXO 6

## CONCENTRAÇÃO DE HISTAMINA PLASMÁTICA

Grupo	GRUPO R				GRUPO M			
	0 (nm)	2 (nm)	4 (nm)	6 (nm)	0 (nm)	2 (nm)	4 (nm)	6 (nm)
R	3	3,6	3,2	5,5				
R	3,5	3,5	3,9	11,5				
M					4	4,5	4,2	4,3
M					3,1	2,8	2,6	3,75
M					3,8	3,5	4,05	3,6
M					4,2	2,3	6,8	5,8
R	3,1	2,25	3,1	3,5				
M					2,7	3,2	3,3	5
M					3,3	3,5	4,3	4,6
R	4,7	3,6	3,95	5				
R	6,6	4,2	6,1	6,1				
M					4,75	4,5	3,15	3,35
R	2,45	2,7	2,9	2,95				
R	4,8	6,4	10,5	5				
R	4,2	3,35	3,9	5,7				
R	3,9	3,35	3,6	3,9				
M					1,9	2,1	50	35
M					2,5	2,6	47	3,05
R	4,1	3,8	4,6	4,9				
R	5	5	4,1	5,8				
M					3,6	3,4	2,25	4,5
M					4,5	4,4	12,8	9,3
M					6,8	5,5	5,4	10
M					7,3	18	14	17
R	4,75	4,3	3,8	3,85				
M					3,6	3,8	3,9	4,5
R	3,3	3,7	3,4	2,9				
M					3,2	3,1	2,65	3,45
R	4	4,2	4,45	18				
média	4,1	3,85	4,39	6,04	3,95	4,48	11,09	7,81
DP	1,05	1	1,93	4,04	1,47	3,85	15,6	8,38
Min	2,45	2,25	2,9	2,9	1,9	2,1	2,25	3,05
Máx	6,6	6,4	10,5	18	7,3	18	50	35

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, M. C. S. A era dos bloqueadores neuromusculares. **Revista Brasileira de Anesthesiologia**, v.47, n.3, maio/junho, 1997.
- BABE, K. S.; SERAFIN, W. E. Histamine, bradykinin and their antagonists. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W.; GILMAN, A. G. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics**. New York: McGraw-Hill, p.581-600, 1996.
- BEECHER, H. K.; TODD, D. P. Study on deaths associated with anesthesia and surgery. Based on study of 599,548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. **Annals of Surgery**, v.140, p.2-35, 1954.
- CHOI, W. W.; MEHTA, M. P.; MURRAY, D. J.; et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride in surgical patients receiving nitrous oxide – narcotic or nitrous oxide – isoflurane anaesthesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.36, n.6, p.641-650, jun., 1989.
- CLARKE, R. S.; WATKINS, J. Drugs responsible for anaphylactoid reactions in anaesthesia in the United Kingdom. **Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation**, v.12, n.2, p.105, 1993.
- CORNET, J. P.; ABIAD, M.; CORIAT, P.; et al. Evaluation of the effects of rocuronium bromide on haemodynamics and left ventricular function in patients undergoing abdominal aortic surgery. **European Journal of Anaesthesiology**, v.11, sup.9, p.78-81, jul., 1994.
- DAVIS, G. K.; SZALM, F.; LOWDON, J. D.; et al. Evaluation of histamine release following ORG 9426 administration using a new radioimmunoassay. **Anesthesiology**, v.75, n.3A, p.A 818, sep., 1991.
- DENMAN, W. T.; GOUDSOUZIAN, N. G.; GELB, C. Comparison of neuromuscular, cardiovascular, and histamine-releasing properties of doxacurium and pipecuronium. **Journal of Clinical Anesthesia**, v.8, n.3, p.113-118, mar., 1996.
- DOENICKE, A.; MOSS, J.; LORENZ, W.; et al. Are hypotension and rash after atracurium really caused by histamine release ? **Anesthesia and Analgesia**, v.78, n.5, p.967-972, may, 1994.
- DOENICKE, A.; MOSS, J.; LORENZ, W.; et al. Effect of oral antihistamine premedication on mivacurium-induced histamine release and side effects. **British Journal of Anaesthesia**, v.77, n.3, p.421-423, sep., 1996.
- DOENICKE, A. W.; ROIZEN, M. F.; KUGLER, J.; et al. Reducing myoclonus after etomidate. **Anesthesiology**, v.90, n.1, p.113-119, jan. 1999.

- DUARTE, D. F. Reações adversas de tipo alérgico no período perianestésico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.40, n.5; p.359-373, set./out., 1990.
- FISHER, M.; BALDO, B. A. The diagnosis of fatal anaphylactic reactions during anaesthesia: Employment of immunoassays for mast cell tryptase and drug-reactive IgE antibodies. **Anaesthesia and Intensive Care**, v.21, n.3, p.353-357, jun., 1993.
- GRIFFITH, H. R.; JOHNSON, G. E. The use of curare in general anesthesia. **Anesthesiology**, v.3, p.418-429, 1942.
- HOLZMAN, R. S.; HIRSHMAN, C. R. Anaphylactic reactions and anesthesia. In: LONGNECKER, D. E.; TINKER, J. H.; MORGAN, G. E. **Principles and Practice of Anesthesiology**. St. Louis: Mosby, p.2385-2408, 1998.
- LAROCHE, D.; DUBOIS, F.; GÉRARD, J. L.; et al. Radioimmunoassay for plasma histamine: a study of false positive and false negative values. **British Journal of Anaesthesia**, v.74, n.4, p.430-437, apr., 1995.
- LAXENAIRE, M. C.; MONERET-VAUTRIN, D. A.; MOUTON, C.; et al. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. **Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation**, v.12, p.91-96, 1993.
- LAXENAIRE, M. C.; COTTINEAU, C.; NEIDHART, M; et al. Substances responsible for perianesthetic anaphylaxis. A third multicenter study. **Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation**, v.15, n.8, p.1211-1218, aug., 1996.
- LAXENAIRE, M. C.; MONERET-VAUTRIN, D. A.; WIDMER, S.; et al. Anaesthetic drugs responsible for anaphylactic shock. French multi - center study. **Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation**, v.9, p.501-506, 1990.
- LEVY, J. H.; DAVIS, G. K.; DUGGAN, J.; et al. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-sufentanil anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v.78, n.2, p.318-312, feb., 1994.
- LIEN, C. A.; BELMONT, M. R.; ABALOS, A.; et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51 W89 in patients receiving nitrous oxide - opioid - barbiturate anesthesia. **Anesthesiology**, v.82, n.5, p.1131-1138, may., 1995.
- LORENZ, W.; REIMANN, H-J.; BARTH, H.; et al. A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma. **Hoppe - Seyler's Z. Physiology Chem.**, v.353, p.911-920, 1972.
- MAYER, M.; DOENICK, A.; LORENZ, W.; et al. Histamine releasing potency of rocuronium. **Anesthesiology**, v.77, n.3A, p.A 906, sep., 1992.

- McCOY, E. P.; MADDINENI, V. R.; ELLIOTT, P.; et al. Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.40, n.8, p.703-708, aug., 1993.
- MORELA, M.; DELAAGE, M. A. Immunoanalyses of histamine through a novel chemical derivatization. **Journal of Allergy Clinical Immunology**, v.82, p.646-654, 1988.
- MOSS, J. Muscle relaxants and histamine release. **Acta Anaesthesiologica Scandinavia**, v.39, sup.106, p.7-12, 1995.
- MOSS, J.; ROSOW, C. E. Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. **Anesthesiology**, v.59, n.4, p.330-339, oct., 1983.
- MUIR, A. W.; HOUSTON, J.; MARSHALL, R. J.; et al. A comparison of the neuromuscular blocking and autonomic effects of two new short-acting muscle relaxants with those of succinylcholine in the anesthetized cat and pig. **Anesthesiology**, v.70, n.3, p.533-540, mar., 1989.
- NAGUIB, M.; SAMARKANDI, A. H.; BAKHAMEES, H. S.; et al. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. **British Journal of Anaesthesia**, v.75, n.4, p.588-592, oct., 1995.
- PASTERNAK, L. R. Screening Patients: Strategies and Studies. In: MCGOLDRICK, K. E. **Ambulatory Anesthesiology: A problem-oriented approach**. Baltimore, USA: Williams & Wilkins, p.8, 1995.
- PATTON, W. D. M. The effects of muscle relaxants other than muscular relaxation. **Anesthesiology**, v.20; n.4, p.453-463, 1959.
- RAMSEY, F. M. Farmacologia básica dos bloqueadores neuromusculares. In: PARTRIDGE, B. L. **Progresso no uso de relaxantes musculares. Clínicas de Anestesiologia da América do Norte**, v.11, n.2, p.217-232, 1993.
- RUTH, H. S.; HAUGEN, F.P.; GROVE, D. D. Anesthesia study comission: findings of eleven years' activity. **JAMA**, v.35, p.881-884, 1947.
- SARNER, J. B.; BRANDOM, B. W.; WOELFEL, S. K.; et al. Clinical pharmacology of mivacurium chloride ( BW B1090U) in children during nitrous oxide – halothane and nitrous oxide – narcotic anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v.68, n.1, p.116-121, jan., 1989.
- SAVARESE, J. J.; ALI, H. H.; BASTA, S. J.; et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B 1090U) in patients receiving nitrous oxide – opiate – barbiturate anesthesia. **Anesthesiology**, v.70, n.3, p.386-394, mar., 1989.
- STOELTING, R. K. Allergic reactions during anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v.62, p.341-356, 1983.

TAKEDA, J.; UEDA, E.; TAKAHASHI, J.; et al. Plasma N-methylhistamine concentration as an indicator of histamine release by intravenous d-tubocurarine in humans: Preliminary study in five patients by radioimmunoassay kits. **Anesthesia and Analgesia**, v.80, n.5, p.1015-1017, may, 1995.

VAN DER BROEK, L. **Development of Muscle Relaxants – potency and safety**. Groningen, the Netherlands, 1996. Thesis – State University Groningen, the Netherlands.

VAN DER BROEK, L.; WIERDA, J. M. K. H.; PROOST, J. H.; et al. Clinical pharmacology of ORG 7617, a short-acting-non-depolarizing neuromuscular blocking agent. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.46, p.225-229, 1994.

WASSERMAN, S. I. Mediators of immediate-hypersensitivity. **Journal of Allergy Clinical Immunology**, v.72, p.101-115, 1983.

WILKINSON, D. J. Dr F. P. de Caux – the first user of curare for anaesthesia in England. **Anaesthesia**, v.46, p.49-51, 1991.