

1608

AUTACÓIDES

DR. DANILO F. DUARTE (*)

AP 1994

São considerados autacóides, a histamina, a serotonina, as cininas, as prostaglandinas, a angiotensina e substância P; estas substâncias possuem uma intensa atividade farmacológica, intervindo ativamente nos processos fisiológicos, sendo que atualmente considera-se que desempenham também um papel importante em fisiologia.

No presente trabalho, é feita uma revisão da síntese, liberação e efeitos destas substâncias, com excessão da angiotensina e substâncias P. São enfatizados os pontos de interesse tais como sua interação com as drogas utilizadas em anestesia, como também a interferência com sua síntese e liberação. Além disto, é feita uma análise das perspectivas da utilização dos autacóides com finalidades terapêuticas.

São conceituadas como autacóides, substâncias produzidas na economia com atividade farmacológica intensa e que, pelas suas características, não podem ser classificadas como hormônios (³¹). Estes agentes são também denominados hormônios locais ou ainda substâncias de ação somática difusa (⁶²).

Deve-se admitir a participação dos autacóides nos processos fisiológicos sendo também muito provável que desempenhem papel de relevo em fisiopatologia.

Será apresentada, a seguir, uma revisão de vários trabalhos sobre histamina, serotonina, cininas e prostaglandinas dando-se destaque para os aspectos de interesse em anestesiologia. Agentes autofarmacológicos como angiotensina, substância P e outros polipeptídeos não serão estudados nesta apresentação.

HISTAMINA

A histamina ou μ -imidazoletilamina foi sintetizada em 1907 mas, somente em 1927, foi identificada como um cons-

(*) Professor Adjunto da Universidade Federal de Sta. Catarina. Chefe da Divisão de Anestesia e Reanimação da Fundação Hospital de Sta. Catarina — Florianópolis, SC.

tituinte normal de tecidos de mamíferos (50). Na maioria das espécies encontra-se, em maior concentração, na pele, nos pulmões e intestinos, ou seja, nos órgãos e estruturas que estabelecem contato com o mundo exterior (59,5). A histamina é armazenada principalmente, nas granulações basófilas dos mastócitos (5) e deve ser enfatizada a presença constante destas células em torno dos vasos sanguíneos (60).

É formada, a partir da histidina, (fig. 1) mediante uma descarboxilação enzimática e biotransformada por oxidação ou metilação (40,32).

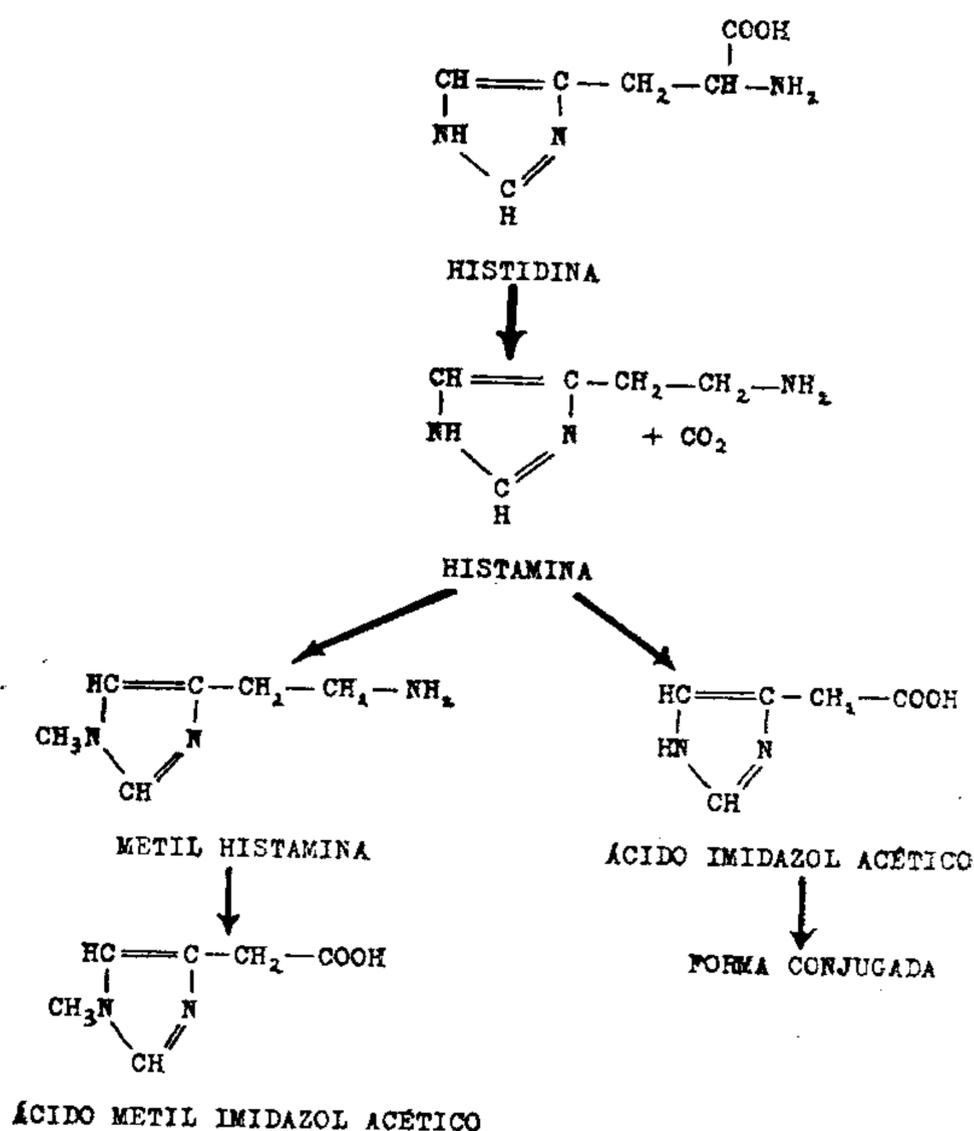


FIGURA 1

Discute-se se a síntese, em nível tissular, é um processo indispensável para todas as espécies animais. No homem, é admitido por alguns (28,59), que a histamina, formada no aparelho gastro-intestinal por ação bacteriana, seja absorvida e armazenada nos tecidos. Outros advogam que toda a histamina presente nos tecidos de mamíferos seja originada "in loco" (62,40). Para que apareçam alguns dos seus efeitos é necessária a presença de uma concentração mínima da substância no plasma (39). Lindell e Westling (49) injetaram no homem, por via venosa, 0.1 a 0.3 mcg/kg/min de histamina marcada com C₁₄ para que fossem percebidos rubor facial e alteração da frequência cardíaca. Os efeitos mais impor-

tantes da histamina apresentados por Drill (20) e Rocha e Silva (62) são resumidos a seguir.

A secreção externa de diversas glândulas é estimulada, porém este efeito se faz sentir, com maior intensidade, nas glândulas gástricas. É válido salientar que os anti-histamínicos não bloqueiam o aumento da secreção gástrica induzido pela histamina (60). A secreção de outras glândulas do aparelho gastro-intestinal e a secreção brônquica também são estimuladas.

A musculatura lisa não vascular é contraída sendo a musculatura bronquiolar especialmente sensível. O intestino contrai-se, com excessão feita ao rato e ao camundongo nos quais este órgão se relaxa. O músculo uterino também se contrai com a ressalva de que, na rata, o útero se relaxa.

Vale ressaltar que, na espécie humana, não foi constatado qualquer efeito ocitócico significativo.

Quando a histamina é injetada por via venosa ou arterial, em alta concentração, na maioria dos animais, inclusive no homem, provoca uma hipotensão arterial transitória. O pronto retorno da pressão arterial aos níveis de normalidade deve-se à rápida biotransformação da amina e principalmente a mecanismos reflexos compensadores mediados pelo neuro hormônio adrenérgico. Durante a hipotensão observa-se diminuição da resistência periférica, da pressão venosa central e do débito cardíaco explicável por diminuição do tono arteriolar e intensa dilatação capilar com conseqüente diminuição do retorno venoso.

A resposta arteriolar à histamina parece guardar uma relação filogenética. Assim, nos roedores constata-se intensa vasoconstrição, enquanto no cão, no macaco e no homem se observa vasodilatação.

A musculatura lisa das veias contrai-se em todas as espécies animais.

A dilatação capilar pode ser explicada, pelo menos em parte, por um aumento da pressão neste território conseqüente à constrição pós-capilar que ocorre paralelamente à diminuição do tono arteriolar.

A histamina aumenta a permeabilidade capilar permitindo o escape de líquido plasmático para o espaço intersticial. Peculiaridades dos seus efeitos, em certos territórios vasculares, devem ser estudadas em separado.

No rim, tanto as arteríolas aferentes quanto as eferentes são relaxadas o que resulta numa diminuição da resistência vascular, embora haja acentuada redução do fluxo renal (9). A resistência vascular, no território esplâncnico, não se modifica o que é explicado pela concomitância da vasodilatação

arteriolar com a venoconstricção hepática (4). As artérias pulmonares são contraídas (5).

Os efeitos sobre o miocárdio são discretos se comparados aos vasculares. Em coração-pulmão isolados, pequenas doses causam taquicardia. Com doses maiores observa-se também efeito inotrópico positivo justificado pela liberação de noradrenalina (26). Alteração da onda T e extrassistolia são constatadas podendo-se atribuir que sejam conseqüentes à liberação de potássio provocada pela histamina (50).

Merece destaque especial o fato de que a histamina, armazenada nos mastócitos e em outras estruturas aonde ela permanece inativa, seja liberada por agentes físicos e químicos. A reação anafilática, compreendida como aquela que resulta da interação antígeno-anticorpo, deve a sua sintomatologia à liberação de várias substâncias, entre as quais destaca-se a histamina (11,36). Para o aparecimento da sintomatologia é indispensável a exposição prévia do animal ao antígeno.

A alergia medicamentosa representa um tipo de reação anafilática. Sabe-se que os antígenos são, geralmente, substâncias de natureza proteica ou polissacarídeos. Contudo, fármacos de pequeno peso molecular e estrutura química mais simples podem agir como haptenos, isto é, compostos que apresentam a tendência de formarem complexos antigênicos, unindo-se às proteínas do indivíduo que recebe o medicamento. Este complexo antigênico promove a formação do anticorpo (16).

Produtos que apresentam, em sua estrutura química:

1 — anel benzênico com um hidrogênio substituído pelo radical NH_2 ou por um halogênio, como anestésicos locais derivados do ácido para-aminobenzóico.

2 — anel heterocíclico contendo nitrogênio, como alguns antitérmicos, analgésicos e anti-inflamatórios.

3 — núcleo imidazol, como derivados da hidantoína, possuem maior tendência a atuarem como haptenos (16).

A reação anafilática, no homem, apresenta intensidade variável (36). Em sua forma mais grave pode ser qualificada como choque, determinando queda acentuada da pressão arterial, relaxamento de esfínteres e perda de consciência. O quadro clínico menos dramático é caracterizado por eritema ou urticária generalizada, vômitos, cólicas intestinais, espasmo de brônquio com edema de mucosa gerando intensa dispnéia, taquicardia, hipotensão arterial (11,36).

Substâncias químicas diversas que liberam histamina foram estudadas por Goth (32) e reunidas em dois grupos: bases orgânicas e aminas de peso molecular relativamente baixo como a d-tubocurarina e outros bloqueadores neuro-

musculares, atropina, morfina, codeína, petidina, trimetalfan, estilbamidina, aminas simpatomiméticas e compostos macromoleculares como dextran, polivinilpirrolidona, oromucóide, etc.. As de baixo peso molecular promovem liberação de histamina na maioria das espécies animais, enquanto as macromoleculares têm os efeitos limitados a um número reduzido, ou mesmo a uma única espécie. Mais recentemente, os liberadores de histamina foram classificados em seletivos e não seletivos (²²). Os primeiros, tendo como representante típico o 48/80, poli-amina obtida por polimerização do p-metoxi-fenil-metil-amina, não provocam lesão celular e liberam a histamina por desgranulação. Assim sendo, constituintes celulares que não estejam contidos nos grânulos, como a desidrogenase láctica, não são liberados simultaneamente. Os segundos liberam histamina juntamente com desidrogenase láctica e outros constituintes da célula. Todas as substâncias básicas são liberadores seletivos com excessão das aminas alifáticas. A potência com que algumas destas substâncias exercem este efeito é a seguinte, em ordem decrescente: 48/80, polimixina, estilbamidina, d-tubocurarina, morfina (²²). Embora o mecanismo íntimo do processo permaneça obscuro, alguns aspectos já foram esclarecidos (⁶⁰):

1 — os libertadores de histamina não exigem, para exercerem este efeito, sensibilização prévia;

2 — nem todos os indivíduos são igualmente sensíveis ao efeito de um liberador;

3 — a liberação de histamina, produzida pela injeção venosa de um liberador, é diretamente proporcional à velocidade da injeção;

4 — após a liberação de uma quantidade significativa de histamina não se consegue reproduzir o fenômeno durante um período de tempo variável. Uma explicação óbvia é que a liberação maciça exige uma reposição dos depósitos para que o fato possa se repetir;

5 — há evidências sugestivas de que agentes anestésicos diminuem a eficácia dos liberadores de histamina, por motivos ainda não identificados.

O item 5 é também verdadeira para liberação com substrato imunológico. Bruce e Wingard (¹²) reúnem algumas observações a este respeito descritas por vários autores: sinais clínicos da reação a sangue incompatível, tais como bronco-espasmo e hipotensão podem ser mascarados, no curso da anestesia geral, ainda que sejam constatadas hemólise, coagulopatias e haja evidência da reação antígeno anti-corpo; doses habituais de antitoxina tetânica, administradas durante a anestesia pelo éter não produzem reação anafilática em paciente que no pré-operatório apresentava teste po-

sitivo para sensibilidade ao soro; reações alérgicas, embora sejam descritas, com alguma frequência, na indução da anestesia, raramente têm início durante o período de manutenção, principalmente em plano profundo.

Para se avaliar a propriedade de uma substância em liberar histamina, além da dosagem deste autacóide no sangue, dois testes podem ser considerados válidos: o efeito hipotensor em gato anestesiado com cloralose e a injeção intradérmica no homem (60).

A liberação de histamina provoca sintomas variáveis com a espécie animal predominando, no homem, hipotensão, constrição brônquica e edema de laringe (32). Reações cutâneas, tipo urticariforme, também têm sido frequentemente relatadas (60,83,84), sendo as mais sensíveis ao tratamento com antihistamínicos.

Muitas das substâncias acima qualificadas como liberadoras de histamina são utilizadas em anestesiologia dentre as quais os bloqueadores neuromusculares receberam destaque na literatura especializada. Dentre os bloqueadores adespolarizantes, em uso clínico, a d-tubocurarina é, indubitavelmente o mais importante a este respeito, podendo promover liberação de histamina mesmo nas doses habitualmente empregadas para obtenção de relaxamento cirúrgico (60,83,84,54,75). É relevante determinar a frequência com que surgem sintomas decorrentes da possível liberação de histamina. Feldman (25) assinala que eles são pouco frequentes, embora ocasionalmente sejam relatados casos de broncoespasmo. É válido assinalar que após administração de d-tubocurarina podem aparecer sintomas sugestivos como eritema e hipotensão coincidentes com uma diminuição do teor de histamina plasmática (83). A interação da histamina, eventualmente liberada aos seus receptores, justificando a sintomatologia, pode ser a explicação para o resultado, aparentemente paradoxal, obtido com a dosagem plasmática. Avaliando no homem, pelo método da injeção intradérmica, a atividade liberadora de histamina de vários bloqueadores neuromusculares, Sniper (70) estabeleceu a seguinte ordem, em relação aos adespolarizantes estudados: d-tubocurarina > dimetiltubocurarina > galamina.

Estudos experimentais e clínicos demonstram que a toxiferina não libera histamina em quantidade significativa (27). Observações clínicas levaram a resultados similares no que diz respeito à dialil-nor-toxiferina (30,42), em que pese a descrição de um caso por Vieira e col. quando esta afirmação é posta em dúvida (78). Em relação ao brometo de pancurônio, diversos trabalhos assinalam a ausência desta propriedade (21,13,17,58,61).

Entre os despolarizantes, o decametônio tem potência liberadora de histamina inferior à da galamina, sendo discutível que a succinilcolina exerça alguma atividade a este propósito (70), a menos que doses superiores a 5 mg/kg sejam administradas (60). Contudo, casos de reação do tipo alérgico à succinilcolina têm sido relatados (40).

Em data mais recente foi descrito um caso de indubitável liberação de histamina por ketamina, ainda que não tenha sido possível precisar a existência de substrato imunológico (68).

Assim, deve-se ter sempre presente a possibilidade de que novos fármacos, introduzidos em clínica anestesiológica, possuam a propriedade de promover a liberação deste auto-cóide.

SEROTONINA

A serotonina, 5HT, é uma substância amplamente distribuída no reino animal e no reino vegetal. Tem como precursor o triptofânio, amino-ácido fornecido pela dieta normal (71). A síntese da 5HT ocorre em duas etapas (73,71,18,65). Inicialmente, o triptofânio sofre uma hidroxilação, sendo esta reação catalizada pela triptofânio hidroxilase. A segunda etapa corresponde à descarboxilação do 5-hidroxitriptofânio transformando-o em 5-hidroxitriptamina (5HT) reação essa que se processa com a participação de uma descarboxilase. A 5HT é biotransformada através de uma desaminação oxidativa sob a influência da mono-amino-oxidase. Resulta, da reação, o 5-hidroxi-indol-acetaldeído que se converte, a seguir, em ácido 5-hidroxi-indol-acético, sendo este eliminado pela urina.

A 5HT é encontrada, em maior concentração, nas células argentafins do intestino e no sistema nervoso central (1). Em mamíferos, a maior concentração de 5HT, no sistema nervoso central, foi identificada no hipotálamo situando-se, no outro extremo, como órgão que encerra menor quantidade desta amina, o cerebelo. A glândula pineal é especialmente rica em 5HT (81). Esta substância é também encontrada nas plaquetas, embora praticamente não seja identificada no plasma (71). As plaquetas captam a 5HT do plasma, pondo em jogo um mecanismo de transporte ativo sódio dependente (69). A 5HT captada fixa-se em macromoléculas do citoplasma ou é armazenada em granulações através de um mecanismo ainda desconhecido (53).

Seus efeitos sobre o aparelho cardiovascular não são uniformes. Quando injetada no cão, por via venosa, provoca uma hipotensão imediata com bradicardia, seguida de hipertensão com taquicardia e, finalmente, de uma hipotensão

mais demorada com duração de 2 a 5 minutos (⁷¹). A hipopieze inicial pode ser decorrente de bloqueio ganglionar transitório, uma vez que a secção do vago ou a administração prévia de um bloqueador ganglionar impede o seu aparecimento. A fase hipertensiva deve resultar de ação vasoconstritora e provável aumento do débito cardíaco. No homem observa-se também efeito hipotensor seguido de hipertensão sistólica e diastólica ainda que, em indivíduos hipertensos, tenha sido observado, apenas, o efeito hipotensor (⁷¹). Parece que a 5HT não produz, invariavelmente, vasoconstrição e, por vezes, nenhuma alteração significativa da pressão arterial é observada (⁵⁷). Contudo, o efeito constritor sobre os vasos pulmonares é constante (^{66,72}). Produz constrição venosa, em várias espécies de mamíferos, constrição das artérias cerebrais em macacos e dos vasos umbilicais humanos, sendo estes efeitos antagonizados pelo ácido lisérgico (⁷²).

A 5HT aumenta a permeabilidade capilar.

Efeito característico da 5HT é produzir contração da musculatura lisa do intestino, brônquios e útero (⁷¹).

A broncoconstrição foi demonstrada em pulmão isolado de coelho e em cobaias expostas a aerosol de solução a 1% (⁷¹). A dispnéia apresentada por estes animais não foi evitada pelo emprego de anti-histamínicos e de bloqueadores colinérgicos. Herxheimer, citado por Solero (⁷¹), observou que a inalação de aerosol de serotonina não modificou a frequência respiratória nem a capacidade vital em indivíduos normais, mas provocou bronco-espasmo em 3 de 6 pacientes asmáticos.

O papel da 5HT em fisiologia e sua participação em processos fisiopatológicos vem despertando grande interesse. A distribuição desta substância no sistema nervoso e a presença de enzimas encarregadas de sua biossíntese permite que lhe seja atribuído um eventual papel de neurotransmissor (⁸⁰). A administração por micro-iontoforese em neurônios isolados levou à conclusão que em certas áreas, como o diencéfalo, a 5HT exerce efeito depressor, enquanto que em outras áreas, como no tronco cerebral e na medula espinhal, a facilitação é tão freqüente quanto o efeito depressor (⁸⁰). A anestesia barbitúrica, pelo menos em gatos, parece diminuir a sensibilidade de alguns neurônios à 5HT (⁸⁰). Jouvét (^{37,38}) e Sjoerdsma (⁶⁵) têm analisado sua importância na neurofarmacologia do sono. O aumento da 5HT cerebral, obtido pela injeção intraperitoneal de 5-hidroxitriptofânio leva o animal à primeira fase do sono, caracterizada pelo aparecimento de ondas lentas no eletroencefalograma, embora observe-se a supressão do sono paradoxal. A depleção de 5HT promovida por reserpina elimina o aparecimento da primeira

fase do sono por 12 horas e do sono paradoxal por cerca de 24 horas. O desaparecimento do sono paradoxal explica-se pela depleção simultânea de catecolaminas que parecem ser responsáveis por esta fase. A administração, em animais, de p-clorofenilalanina, que bloqueia seletivamente a síntese da 5HT, inibindo a triptofânio hidroxilase, promove, ao cabo de 30 horas, insônia total (37). Todos estes dados situam a 5HT como um mediador essencial no mecanismo do sono fisiológico.

Sabe-se que alterações nos depósitos de bio-aminas no hipotálamo modificam as respostas de animais de experimentação ao pirogênico, sugerindo que a 5HT e a noradrenalina estejam envolvidas, de algum modo, no mecanismo de termorregulação (20).

É possível que a motilidade do intestino seja também influenciada pela 5HT, dada a sua alta concentração no trato intestinal.

Da destruição de plaquetas resulta a liberação de 5HT cujo papel, na hemostasia e coagulação, tem sido estudado. Tudo indica que seu principal efeito é promover uma constrição local dos capilares, havendo algumas evidências de que possa também interferir com a transformação do fibrinogênio em fibrina (1).

No campo da fisiopatologia, embora a 5HT seja liberada pelos mastócitos, em várias espécies animais e desempenhe um papel de importância variável, segundo a espécie, na reação anafilática deve ser dada ênfase especial à sua participação na síndrome carcinóide (73,1,65,18). Esta síndrome resulta da presença de um tumor de células argentafins localizado no trato gastro-intestinal. Quando a localização é extra-apendicular ocorre na maioria das vezes, secreção de quantidade excessiva de 5HT que, liberada na circulação, é responsável, em grande parte, pela sintomatologia: náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarréias, cianose, taquicardia, hiperpnéia, oligúria (18).

Broncoconstrição e paralisia vasomotora são atribuídas, atualmente, à liberação de cininas (18). Com a persistência do quadro podem surgir teleangiectasias na face, engurgitamento de jugulares, elevação crônica da PVC, edema de decúbito e fibrose das válvulas tricúspide e pulmonar. A inibição da síntese da 5HT pela para-clorofenilalanina diminui a intensidade ou faz desaparecer alguns destes sintomas (65).

No decorrer de uma anestesia, em pacientes com síndrome carcinóide, sintomas graves podem surgir em decorrência da liberação maciça de 5HT (18), inclusive sintomas sugestivos de embolia pulmonar (1). Hipotensão severa pode se apresentar devido à diminuição do débito cardíaco resul-

tante do vaso-espasmo pulmonar. A administração de vasopressores usualmente não corrige a hipotensão e a administração de líquidos deve ser efetuada prudentemente (46). Dery (18) recomenda uma série de cuidados a serem obedecidos no curso de uma anestesia para portadores de síndrome carcinóide: proscrição do uso da morfina, indução suave evitando-se hiperatividade adrenérgica, escolha adequada do bloqueador neuromuscular não sendo recomendáveis os que produzem ganglionar por precipitarem crise triptaminérgica, disponibilidade que impeçam a formação de cininas.

A demonstração de que a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é um potente inibidor dos efeitos periféricos da 5HT conduziu à hipótese de que esta amina desempenhasse algum papel na fisiopatologia da conduta. O aumento da excreção urinária de metabolitos da 5HT em esquizofrênicos seria um argumento favorável a esta hipótese que, todavia, não foi definitivamente comprovada. Contudo, persiste a idéia de que a 5HT participa, de maneira importante, em distúrbios afetivos (65).

Tem-se também atribuído à 5HT participação no mecanismo de ação ou nos efeitos colaterais de alguns medicamentos. Em animais cuja síntese de 5HT foi impedida pela administração de p-clorofenilalanina, a morfina tem o seu efeito analgésico intensamente diminuído ou mesmo anulado. Por outro lado, a sintomatologia resultante da interação entre inibidores da MAO e hipno-analgésicos é acompanhada de uma elevação da 5HT cerebral (63). Estes dados sugerem que a liberação de 5HT por morfina e similares é, pelo menos, um elo importante na cadeia de reações bioquímicas provocadas por estes fármacos.

Shen e col. (67), embora excluam a participação de outras aminas biogênicas, sugerem que o aumento de síntese de 5HT no cérebro esteja envolvido com o aparecimento de tolerância e dependência física à morfina e similares, pelo menos em condições experimentais.

Substâncias anticonvulsivantes aumentam, especificamente, o conteúdo cerebral de 5HT e a elevação do teor de 5HT no cérebro baixa o limiar de excitabilidade do sistema nervoso central à lidocaína (56).

Aston e col. (3) determinaram os níveis venosos de 5HT verificando que eles não variavam, significativamente, em pacientes anestesiados pelo ciclopropano, tiamilal sódico e halotano, embora amplas oscilações fossem observadas com este último. Em raquianestesia acima de T₇ houve uma queda, estatisticamente significativa, dos níveis plasmáticos de 5HT. Em trabalho mais recente (19) foi demonstrado que os níveis cerebrais de 5HT, em animais de experimen-

tação, não se elevam, de maneira significativa, durante a anestesia pelo éter, ciclopropano e halotano. No entanto, o teor do seu principal metabolito, ácido 5-hidroxi-inal-acético, elevava-se de modo substancial. Possíveis explicações são apontadas.

Swafford (71) estudando as variações na serotonina no sangue, em função da agressão anestésicocirúrgica, documentou amplas oscilações e chamou a atenção para a possível significação neste fato no trombo-embolismo pós-operatório.

Ainda que os conhecimentos sobre a 5HT sejam incompletos, o anestesiolegista não deve ficar alheio à provável participação desta substância em problemas concernentes à especialidade.

CININAS

Cininas são polipeptídeos reunidos num mesmo grupo por apresentarem os seguintes efeitos: causam hipotensão arterial, contraem músculos lisos "in vitro" exceto duodeno de rato, aumentam a permeabilidade capilar, provocam dor quando colocados sobre a base de uma pápula na pele humana, causam broncoconstrição em cobaias (61).

Polipeptídeos que não apresentam, em comum, todas estas propriedades, como a ocitocina, vasopressina, substância P etc., não podem ser qualificados como cininas (64).

A bradicinina, considerada como o protótipo, tem uma estrutura linear composta de 9 aminoácidos com peso molecular de 1060 (43).

O precursor das diversas cininas é uma alfa-globulina denominada cininogênio (33) que, sob a ação da kalicreína, tripsina, fator de Hageman, plasmina e pH baixo, dá origem à lisil-bradicinina ou kalidina 10, um decapeptídeo. Esta, por sua vez, é transformada em bradicinina ou kalidina 9, por interferência de uma aminopeptidase (fig. 2). Outras cininas foram identificadas no colostro e no líquido céfalo-raquidiano (70,72).

Inibidores destas substâncias, "in vivo", não são conhecidos (43).

Seus principais efeitos já foram apresentados quando da conceituação. É válido, contudo, acentuar alguns aspectos. Apesar de efeitos vasoconstritores observados "in vitro", vasodilatação intensa no leito esplâncnico, cutâneo-mucoso e muscular constitui uma das propriedades mais características das cininas (77). Este efeito é verificado mesmo após bloqueio simpático, atropinização e reserpinização prévias. A dilatação também se manifesta nos vasos coronarianos e

cerebrais (76,44). Contraem músculo brônquico de cobaio "in vitro" não sendo estes resultados uniformemente reproduzíveis em outras espécies animais, inclusive no homem (44).

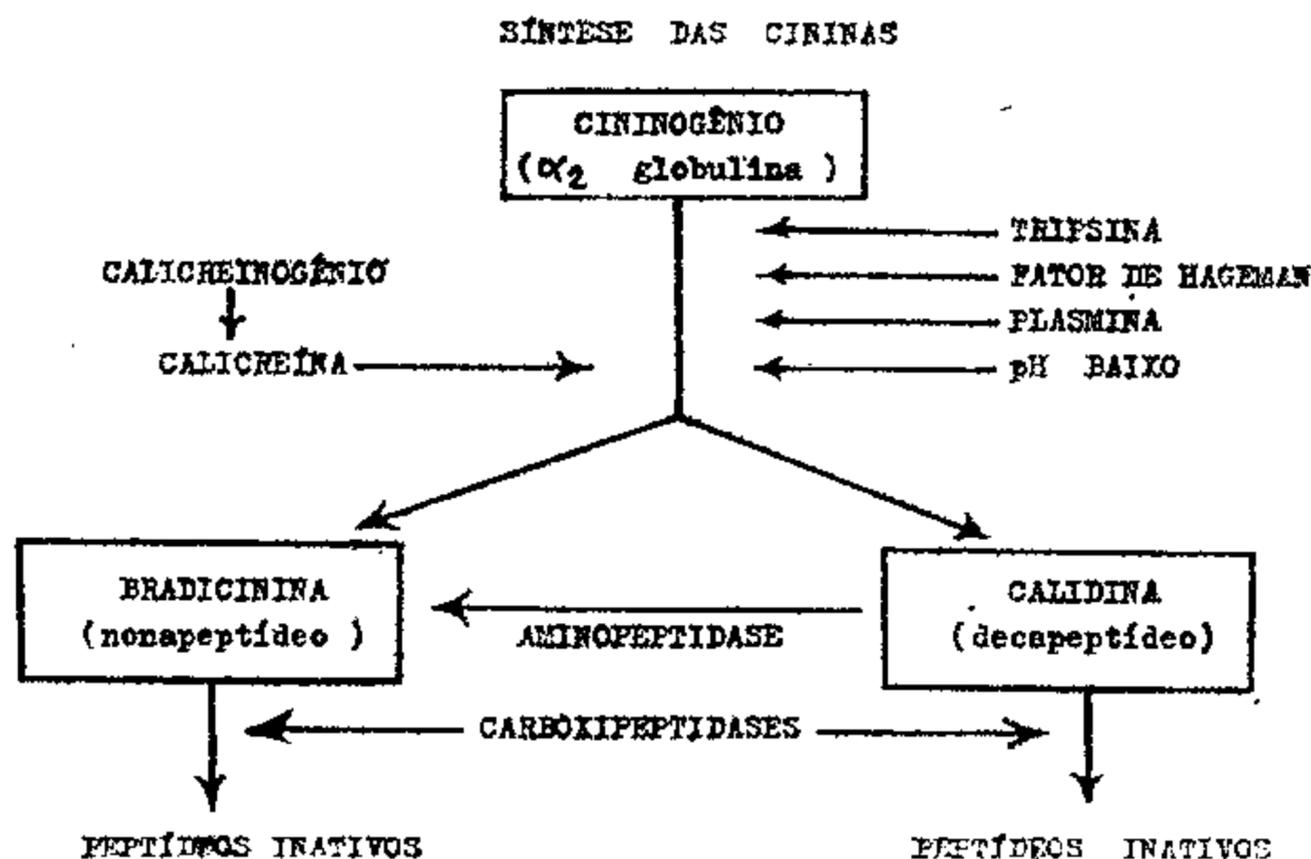


FIGURA 2

As cininas liberam catecolaminas nas suprarrenais (72).

Não há estudos conclusivos no que concerne ao papel das cininas em fisiologia. Não lhes foi atribuída a qualificação de moduladores da função cardiocirculatória, embora seja conhecido que estas substâncias têm a propriedade de aumentar o fluxo sanguíneo para glândulas exócrinas (70).

Estimulação elétrica da corda do tímpano provoca a liberação de kalicreína na glândula sub-maxilar e, mais recentemente, experiências similares demonstraram a liberação de bradicinina (42).

A possível participação das cininas na modificação dos padrões circulatórios fetais, após o nascimento, foi apontada com base nos seguintes fatos (43):

1 — A concentração de bradicinina no sangue dos vasos umbilicais é maior que em qualquer leito vascular do indivíduo adulto.

2 — As cininas contraem a artéria umbilical de vários animais, inclusive do homem. Este efeito é influenciado pela PaO_2 , sendo mínimo nas tensões de oxigênio fetais e máxima nas do neonato.

3 — Em alguns animais a administração de bradicinina dilata a artéria pulmonar do feto.

4 — As cininas contraem o “ductus arteriosus” de fetos em animais de experimentação.

A idéia da mediação química para certos tipos de dor é hoje aceita, praticamente sem reservas. O papel de mediador tem sido atribuído a várias substâncias merecendo destaque a bradicinina. A injeção intra-arterial de bradicinina, em cão, desperta manifestações de dor (vocalização, hiperpneia e hipertensão) e, injeção peritoneal, em camundongos, provoca fenômenos que podem ser interpretados como manifestações álgicas, sendo estas especificamente antagonizadas pelo ácido acetil salicílico (31,14,35).

Vale ressaltar que, além de antagonizar os efeitos álgicos da bradicinina, os antitérmicos-analgésicos são também potentes antagonistas da broncoconstrição gerada por esta substância (15).

Em fisiopatologia parece assegurado o seu papel no processo inflamatório, sua participação no quadro das pancreatites e no aparecimento de alguns sintomas da síndrome carcinóide (44).

Transfusão de frações de plasma ricos em fibrinogênio e globulina anti-hemofílica provoca, em alguns pacientes, reações comparáveis às que se observam após injeção de bradicinina e já foi demonstrada, nestas frações, a presença de kaliceína suficiente para produzir de 100 a 400 mcg de bradicinina (44).

Várias observações, que sugerem a participação de cininas na fisiopatologia das reações alérgicas, foram resumidas por Kellermeyer (44). Merece destaque o provável papel destes autacóides na asma brônquica, baseado nos seguintes dados: a injeção de bradicinina, em cobaias não sensibilizadas, determina broncoconstrição; a inalação de aerosol, por pacientes asmáticos, diminui a capacidade vital e provoca o aparecimento de sibilos, fenômenos que não aparecem em indivíduos normais; estudos recentes demonstraram a elevação do teor plasmático de bradicinina em indivíduos alérgicos e seu aparecimento nas secreções respiratórias de pacientes asmáticos.

Deve ser enfatizado o papel destes autacóides nos diversos tipos de choque quando aparecem, no plasma, enzimas proteolíticas capazes de transformarem o cininogênio em cininas. A participação da bradicinina no choque anafilático e no choque endotóxico parece bastante provável (2,55,28). A patogênese do choque endotóxico varia nas diversas espécies animais sendo, contudo, similar no homem e nos primatas onde aparecem, como manifestações precoces, diminuição da resistência vascular, constrição venosa e taquicardia reflexa com aumento do débito cardíaco (55). Estes mesmos efei-

tos são observados quando da injeção de bradicinina no homem⁽⁵¹⁾.

Enzimas capazes de catalizar a transformação do cininogênio em cininas podem penetrar na circulação em consequência de trauma tissular ou liberação do conteúdo de lisossomas, fatos que ocorrem em quadros de choque⁽⁵²⁾. Um argumento que pode ser convocado para explicar eventual efeito benéfico de glicocorticóides é a proteção da membrana lisossômica, prevenindo a liberação de enzimas que iriam ativar a kaliceína, do mesmo modo que os inibidores enzimáticos atuariam favoravelmente em alguns quadros de choque, impedindo a transformação de cininogênio em cininas⁽⁵²⁾.

Parece claro que há, por parte das cininas, um largo espectro de atividade de interesse para a Anestesiologia.

PROSTAGLANDINAS

Entre 1930 e 1934 foi observado que o líquido seminal do homem contraía ou relaxava segmento de útero humano "in vitro", além de exercer uma série de outros efeitos⁽²⁴⁾. Efeitos similares foram também observados com o líquido seminal de outras espécies animais, sendo constatado que a atividade farmacológica estava associada à fração lipídica⁽⁷⁾. A substância ativa recebeu a denominação de prostaglandina. Sabe-se hoje que existem várias prostaglandinas, todas contendo 20 átomos de carbono e cujo esqueleto químico comum (fig. 3) é o ácido prostanóico⁽⁷⁾. Bergstrom⁽⁸⁾ isolou 6 prostaglandinas primárias denominadas PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGF₁ α, PGF₂ α, PGF₃ α. A PGE₂ e PGE₃ diferem da PGE₁ por apresentarem, respectivamente, 2 e 3 duplas ligações entre átomos de carbono. Além das prostaglandinas primárias foram posteriormente, isolados do líquido seminal humano, compostos de estrutura química muito similar diferindo tão somente por perderem a hidroxila vinculada ao primeiro anel da cadeia e que receberam a denominação de PGA₁, PGA₂, PGB₁, PGB₂, PGA₁ 19-hidroxilada e PGB₃ 19-hidroxilada. É possível que os produtos 19-hidroxilados sejam metabolitos formados "in vivo"⁽⁸⁾. Atualmente, cerca de 13 diferentes compostos já foram isolados e caracterizados⁽²⁴⁾.

As prostaglandinas têm sua biossíntese catalizada por enzimas e, dada a semelhança estrutural que apresentam com o ácido araquidônico e o di-homo-δ-linolênico, é possível que estas substâncias sejam precursoras no processo de síntese⁽²⁴⁾.

Estão amplamente distribuídas nos tecidos de mamíferos, sendo encontradas nos pulmões, timus, sistema nervoso

central, rim, íris, cordão umbilical e, em menor concentração, nas suprarrenais, ovários, estômago, intestinos e fibras nervosas (7). Tão ampla distribuição faz suspeitar que as prostaglandinas desempenhem importantes funções, embora estas não estejam esclarecidas.

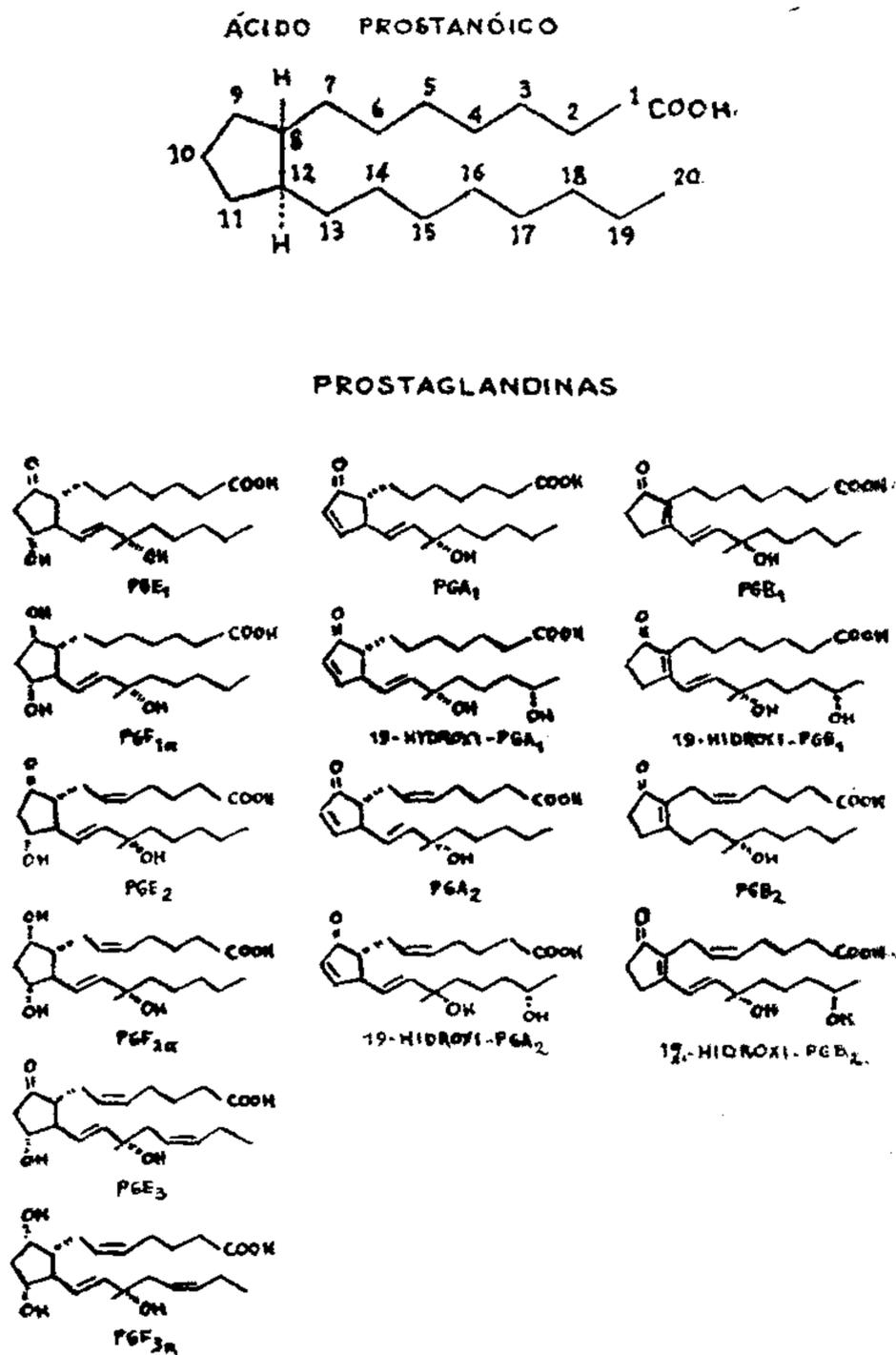


FIGURA 3

Avanzino e col. (4) apresentaram evidências do relevante papel de algumas prostaglandinas em nível de tronco cerebral. A aplicação de PGE₁, PGE₂, PGF₂ *a* provoca, predominantemente, excitação e, em alguns casos, inibição em cerca de 1/4 dos neurônios testados. Bradley e col. (10), trabalhando com encéfalo isolado de gato, demonstram a liberação espontânea de prostaglandinas do grupo E, sendo esta liberação aumentada em 75 a 200% durante a estimulação elétrica da formação reticular mesencefálica. A liberação de prostaglandinas era bloqueada pela clorpromazina. À luz dos resultados obtidos não é provável que as

prostaglandinas atuem como neurotransmissores em nível encefálico podendo-se admitir, contudo, que elas desempenhem um importante papel modificando a atividade de neuromediadores (4).

Laity (47), em preparação frênico-diafragma de rato, observou-se a liberação do PGE₁ e cerca de 10% de PGE₂ durante a contração tetânica do músculo. A adição de D-tubocurarina, impedindo a contração do músculo durante a estimulação tetânica, não aboliu a liberação das prostaglandinas e, curiosamente, a d-tubocurarina provocada a liberação destas substâncias, mesmo na ausência de estimulação do nervo. O hemicolinio, que bloqueia a contração do músculo devido aos seus efeitos sobre os neurônios colinérgicos, não impede a liberação das prostaglandinas. Como não há evidência de que o hemocíneo seja, ele próprio, um liberador destas substâncias, pode-se aceitar que elas sejam liberadas pela fibra nervosa, durante a estimulação e não pela fibra muscular ao se contrair. A estimulação simpática promove lipólise e a estimulação vagal aumenta a secreção gástrica. Em ambos os casos ocorre, paralelamente, liberação de prostaglandinas com efeitos antilipolíticos e antissecretórios (7). Todos estes fatos sugerem que as prostaglandinas sejam substâncias reguladoras de atividades fisiológicas.

No que concerne aos seus efeitos deve ser salientado que as prostaglandinas diferem entre si quantitativa e qualitativamente.

As PGE₁, PGE₂, PGA₁ são poderosos inibidores da secreção gástrica em cães. A secreção induzida por histamina não é afetada, pelo menos pela PGA₁ (7). Preparações de intestino de coelho e íleo de cobaia são contraídas por diversas prostaglandinas, com intensidade diferente. A PGE₁ relaxa o duodeno de rato, sendo este relaxamento bloqueado pela administração simultânea do líquido de perfusão de bloqueadores adrenérgicos alfa e beta (8), sugerindo ser este efeito mediado pela liberação de catecolaminas.

Em geral, as prostaglandinas da série E têm efeito contraturante sobre os esfínteres do trato gastro-intestinal, enquanto as da série F têm efeito relaxante (41). Estudos "in vivo" mostram estimulação da atividade gastro-intestinal com a ressalva de que os compostos da série A e B são pouco potentes a este propósito (41). Também foi constatada interação com colinomiméticos (41).

Resumindo trabalhos de vários autores, Von Euler (21) assinala que as prostaglandinas do grupo E inibem a contratilidade do útero humano "in vitro", enquanto as do grupo F estimulam a contração. Observações "in vivo" permitem aceitar que estas substâncias aumentam a contratilidade do

corpo do útero e reduzem a atividade do colo. Os efeitos das prostaglandinas sobre a concepção foram analisados em recente trabalho de revisão (41).

A adesividade de plaquetas induzida por ADP e ATP é inibida no homem por PGE_1 (23) em contraste com a PGE_2 que estimula a agregação de plaquetas (46).

A lipólise, induzida por catecolaminas, glucagon e ACTH, é inibida pela PGE_1 e provavelmente por outras prostaglandinas da série E (24).

Os efeitos cardiovasculares destas substâncias têm sido estudados em animais e no homem. Em coração isolado de cobaio a PGE_1 aumenta a força contrátil (24). No cão a PGE_1 , PGA_1 e PGF_2 α aumentam a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco (41).

No que concerne ao sistema vascular as prostaglandinas da série E e A promovem dilatação em vários leitos vasculares e hipotensão arterial em diferentes espécies animais (8,41). No entanto, a PGF_2 α , injetada na artéria vertebral de cão, em pequenas doses, não só promove taquicardia como eleva a pressão arterial. Estes efeitos não são modificados por bloqueadores adrenérgicos-beta, enquanto a vagotonia ou atropinização impede a taquicardia e reduz, significativamente, a resposta pressora (48). No homem, infusão de PGE_1 causa, inicialmente, taquicardia e, em doses maiores, queda da pressão arterial sistólica e diastólica (24). Há também evidências de que as prostaglandinas aumentam a resistência vascular na circulação pulmonar (24).

Os efeitos das prostaglandinas sobre o aparelho respiratório foram revistos por Katz e Katz (41). Em animais anestesiados, a PGE_1 e PGE_2 , administradas por via venosa, anulam a broncoconstrição induzida por acetilcolina, serotonina e bradicinina.

A PGE_1 , "in vitro", relaxa músculos lisos de brônquios humanos. Em contraste, a PGF_2 α contrai a musculatura bronquiolar e aumenta a resistência à insuflação pulmonar, em várias espécies, inclusive no homem, sendo este efeito antagonizado pela PGE_2 . É curioso que a insuflação de pulmões isolados de cobaio promove a liberação de PGE_2 . Sabendo-se que esta prostaglandina também abaixa a pressão arterial, é válido indagar até que ponto ela contribui para hipotensão que eventualmente aparece no curso de respiração controlada com pressão positiva intermitente. Prostaglandinas liberadas no pulmão podem participar do controle do fluxo sanguíneo pulmonar e da relação ventilação-perfusão. No que concerne à interação com drogas, foi recentemente demonstrado que antitérmicos-analgésicos inibem a síntese das prostaglandinas (77).

Há possibilidade do emprego terapêutico de prostaglandinas em várias condições clínicas (¹¹), e o anesthesiologista deve ter o seu interesse despertado para novas perspectivas no tratamento do choque, da asma brônquica e das anormalidades da relação ventilação/perfusão.

SUMMARY

AUTHACOIDS

Authacoids are substances produced in the body that can not be generally classified as hormones and are synonymous of substances with diffuse somatic action, local hormones or autopharmacologic agents. The group includes histamine, serotonin, the kinines, prostaglandines, angiotensine and P, Substance. Their pharmacological activities are intense in various physiological processes and its role are actually very important in physiology.

This review enfazizes interesting points of interaction with drugs in anesthesiology. An analysis is done on the utilisation of certain authacoids in therapeutics.

REFERÊNCIAS

1. Adriani J (editor) — Appraisal of Current Concepts in Anesthesiology, 2.º vol., Mosby Company — St Louis, 1964.
2. Anker S I, Starr M S — Importance of plasma kinins in anaphylactoid reaction in rats; *Brit J Pharmac*, 31:331, 1967.
3. Astor R, Dan K, Greifenstein F E — Effect of anesthesia upon venous 5-hydroxytryptamine levels; *Anesth and Analg* 42:624, 1968.
4. Avanzino G L, Bradley P B, Wolstenoroft J H — Reaction of prostaglandins E1, E2, F2, on brain stem neurones. *Brit J Pharmac* 27:157, 1966.
6. Aviado M D — Cardiovascular pharmacology. *Annual Review of Pharmacology, Practice*. 8.º Ed Williams and Wilkins, Baltimore, 1972.
6. Aviado D M — Cardiovascular pharmacology. *Annual Review of Pharmacology*, 4:139, 1964.
7. Bergström S, Carlson L A, Weeks J R — The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacological Review* 20:1, 1968.
8. Bergström S — Prostaglandins: members of a new hormonal system. *Science*, 157:382, 1967.
9. Blackmore W P, Wilson V E, Sherod T R — The effect of histamine on renal hemodynamics. *J Pharmacol Exp Therap*, 109:206, 1953.
10. Bradley P B, Samuels G M R, Shaw J E — Correlation of prostaglandins release from the cerebral cortex with the electrocorticogram following stimulation of the reticular formation. *Brit J Pharmac* 37:151, 1969.
11. Broder I — Anaphylaxis, in: Movat H Z (editor), *Inflammation Immunity and Hypersensitivity*, Harper and Row, New York, 1971.
12. Bruce D L, Wingard D W — Anesthesia and the immune response: *Anesthesiology* 34:271, 1971.
13. Buckett W R, Marjoribanks C E B, Marwick F A, Norton M B — The pharmacology of pancuronium bromide (Org-Na-97) a new potent steroidal neuromuscular blocking agent. *Brit J Pharmac* 32:671, 1968.
14. Collier H O J, Hammond A R, Horwood-Barrett S, Schneider C — Rapid induction by acetylcholine, bradykinin and potassium of a nociceptive response in mice and its selective antagonism by aspirin. *Nature* 204:1316, 1964.

15. Collier H O J, Shorley P G -- Analgesic antipyretic drugs as antagonists of bradykinin. *Brit J Pharmac*, 15:601, 1960.
16. Czaky T Z — Introduction to General Pharmacology. Appleton, Century Crafts, New York, 1969.
17. Dechêne J P, Desrodiere R, O'Donnell B — A clinical study of pancuronium, a new muscular relaxant for abdominal surgery. *Canad Anaesth Soc J* 19:412, 1972.
18. Dery R — Theoretical and clinical consideration in anaesthesia for secreting carcinoid tumors. *Canad Anaesth Soc J* 18:245, 1971.
19. Diaz P M, Ngai S H, Costa E — Effect of cyclopropane, halothane and diethyl ether on the cerebral metabolism of serotonin in rat. *Anesthesiology* 29:959, 1968.
20. Drill V A — Pharmacology in Medicine (editado por Joseph R. DiPalma) 4.ª ed McGraw-Hill, New York, 1971.
21. Duarte D F, Garcia C, Sell A B, Oliveira A A M, Souza N M S de — Pancurônio, estudo clínico. *Rev Bras Anest* 21:704, 1971.
22. Ellis H V, Johnson A R, Moran N C — Selective release of histamine from rats mast cells by several drugs. *J Pharmacol Exp Therap* 175:627, 1970.
23. Emmons P R, Hampton J R, Harrison M J G, Honour A J, Mitchell J A R — Effect of prostaglandin E₁ on platelet behaviour in vitro and in vivo. *Brit Med J* 5550:468, 1967.
24. von Euler — Prostaglandins. *Clin Pharmac and Therap* 9:228, 1968.
25. Feldman S A — Muscle Relaxants. Saunders Co, London, Philadelphia, Toronto, 1973.
26. Flack W, Atanackovic D, Gillis R A, Alper M H — The actions of histamine in mammalian heart. *J Pharmacol Exp Therap* 155:271, 1967.
27. Foldes F F, Wolfson B, Sokoll M — The use of toxiferine for the production of surgical relaxation. *Anesthesiology* 22:93, 1961.
28. Gaddum J H — The origin of histamine in the body, in: *Histamine*. Little Brown, Boston, 1956.
29. Giarman N J, Tanaka C, Mooney J, Atkins E — Serotonin, Norepinephrine and fever. In Garattini S, Shore P A (editors). *Advances in Pharmacology*, vol 6A Academic Press, New York, 1968.
30. Gonçalves B M V, Drumond J P, Menezes R, Forastieri E — Um relaxante muscular derivado da toxiferina, Ro 4-3816. *Rev Bras Anest* 11:323, 1961.
31. Goodman L S, Gilman A — *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Guanabara-Koogan, Rio-GB, 1967.
32. Goth A — Effects of drugs on mast cells. In Garattini, S and Shore P A (editors): *Advances in Pharmacology* vol 5, Academic Press, New York, 1962.
33. Goth A — *Medical Pharmacology*, 4.ª Ed, Mosby Cia, St Louis, 1968.
34. Guzman F, Braun C, Lim R K S — Visceral pain and pseudo-affective response to intra-arterial injection of bradykinin and other analgesic agents. *Arch Int Pharmacodyn* 136:353, 1962.
35. Guzman F, Lim R K — The mechanism of action of non-narcotic analgesics. *Med Clin N Amer* 52:3, 1968.
36. Halpern B N — Allergic Shock in: *Shock: Pathogenesis and Therapy*, an international symposium. Springer-Verlag, Berlin, 1962.
37. Jouvett M — Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163:32, 1969.
38. Jouvett M — Neurophysiology of the states of sleep. *Physiological Review* 47:117, 1967.
39. Kahlson G, Rosengren E — Histamine. *Annual Review of Pharmacology* 5:305, 1965.
40. Kahlson G, Rosengren E — New approaches to the physiology of Histamine. *Physiological Review* 48:155, 1968.
41. Katz R L, Katz G J — Prostaglandins-basic and clinical consideration. *Anesthesiology* 40:471, 1974.

42. Keating V, Russell-Jones C — Diallyl-nor-toxiferine: a useful medium range non-despolarizing relaxant. A preliminary report. *Anaesthesia* 19:387, 1964.
43. Kellermeyer R W, Graham R C — Kinins-possible physiologic and pathologic roles in man. *New Eng J Med* 279:754, 1968.
44. Kellermeyer R W, Graham R C — Kinins-possible physiologic and pathologic roles in man. *New Eng J Med* 279:802, 1968.
45. Kepes E R, Haimorich H — Allergic reaction to succinylcholine. *JAMA*. 171: 548, 1959.
46. Kloeze J — (Apud Bergström S e colaboradores, referência 7).
47. Laity J L H — The release of prostaglandin E₁ from the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *Brit J Pharmac* 37:698, 1969.
48. Lavery H A, Lowe R D, Scroop G C — Central autonomic effects of prostaglandin F₂ on the cardiovascular system of the dog. *Brit J Pharmac* 41: 454, 1971.
49. Lindell S E, Westling H — (apud Kahlson G e Rosengren E referência 39).
50. MacMillan W H, Vane J R — The effects of histamine on the plasma potassium levels of cats. *J Pharmacol Exp Therap* 118:182, 1956.
51. Mason D T, Melmon K L — Effects of bradykinin on forearm venous tone and vascular resistance in man. *Circulation Research* 17:106, 1965.
52. Massion W H, Blumel G — Irreversibility in shock: role of vasoactive kinins. *Anesth and Analg* 50:976, 1971.
53. Maynert E W, Isaac L — Uptake and binding of serotonin by the platelet and its granules. In Garattini S e Shore P A (editors). *Advances in Pharmacology* vol 6A, Academic Press, New York, 1968.
54. McCullough, Reier C E, Delaunois A L, Gardier R W, Hamelberg W — The effect of d-tubocurarine on spontaneous post ganglionic sympathetic activity and histamine release. *Anesthesiology* 33:328, 1970.
55. Nies A S, Forsyth R P, Williams H E, Melmon K L — Contribution of kinins to endotoxin shock in anaesthetized rhesus monkeys. *Circulation Research* 22:155, 1968.
56. Oliveira L F, Bretas A D, Heavner J E, de Jong R H — Limiar de convulsão à lidocaína e à 5-hidroxitriptamina (serotonina) cerebral. *Rev Bras Anest* 24:4, 1974.
57. Page I H, McCubbin J W — Variable arterial pressure response to serotonin in laboratory animals and man. *Circulation Research* 1:354, 1953.
58. Pandit S K, Dundee J W, Stevenson H M — A clinical comparison of pancuronium with tubocurarin and alocuronium in major cardiothoracic surgery. *Anesth and Analg* 50:926, 1971.
59. Passmore R, Robson J S — A comparison to medical studies; vol 2, 2.º ed, Blackwell Scientific publication. Oxford, Edinburg, 1970.
60. Paton W D M — The effects of muscle relaxants other than muscular relaxation. *Anesthesiology* 20:453, 1969.
61. Ribeiro R C, Treiger N, Labrunie G M, Cukier J — Brometo de pancurônio, estudo clínico. *Rev Bras Anest* 23:380, 1973.
62. Rocha e Silva M — Fundamentos da Farmacologia e Suas Aplicações à Terapêutica, vol 2, 2.º ed, Edart, S Paulo, 1969.
63. Rogers K J, Thornton J A — Interaction between monoamine oxidase inhibitors and narcotic analgesic in mice. *Br J Pharmac* 36:470, 1969.
64. Schachter M — Kinins, a group of active peptides. *Annual Review of Pharmacology* 4:281, 1964.
65. Sjoerdsma A — Serotonin now: clinical implication of inhibiting its synthesis with para-chlorophenyl-alanine. *Annals of Internal Medicine* 73:607, 1970.
66. Sjoerdsma A — Serotonin. *New Eng. J Med* 261:181, 1959.
67. Shen F, Loh H H, Way E L — Brain serotonin turnover in morphine tolerant and dependent mice. *J Pharmacol Exp Therap* 175:427, 1970.
68. Silva Jr C A — Reação alérgica à ketamina. *Rev Bras Anest* 24:172, 1974.

69. Sneddon J M — Sodium dependent accumulation of 5-hydroxytryptamine by rat blood platelets. *Br J Pharmac* 37:680, 1969.
70. Sniper W — Estimation and comparison of histamine release by muscle relaxants in man. *Brit J Anaesth* 24:232, 1952.
71. Solero L — Serotonina e substâncias antitriptamínicas: revisão, contribuição experimental, Tese, Universidade do Brasil, Rio de Janeiro, 1963.
72. Somlyo A P, Somlyo A V — Vascular smooth muscle, pharmacology of normal and hápertensive vessels. *Pharmacological Review* 22:249, 1970.
73. Stone H H, Donnelly C C — The anesthetic significance of serotonin secreting carcinoid tumor. *Anesthesiology* 21:203, 1960.
74. Swafford L J — Response of platelets and serotonin to anesthesia and operative stress. *Anesth and Analg* 45:158, 1966.
75. Thompson W L, Walton R P — Elevation of plasma histamine level in dog following administration of muscle relaxants, opiats and macromolecular polymers. *J Pharmacol Exp Therap* 143:131, 1964.
76. Ungar G — Pharmacologically active peptides. *Anesthesiology* 27:539, 1966.
77. Vane J R — Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature* 231:232, 1971.
78. Vieira F A M, Schulte F P, Souza J R, Porto J W, Obal E H — Reação alérgica em 1 caso com o uso de dialil-nor-toxiferina. *Rev Bras Anest* 22:506, 1972.
79. Waton N G — Is tissue histamine formation necessary in cat, dog and man? *Internat. Arch Allergy* 22:87, 1963.
80. Weight F F, Salmoiraghi G C — Serotonin effects on central neurons. In: Garattini S, Shore P A (editors) *Advances in Pharmacology* vol 6A. Academic Press, New York, 1968.
81. Welsh J H — Distribution of serotonin in the nervous system of various animal species. In: Garattini S and Shore P A (editors), *Advances in Pharmacology* vol 6A, Academic Press, New York, 1968.
82. Wilson R F, Chiscano A D, Quadros E, Tarver M — Some observation on 132 patients with septic shock. *Anesth and Analg* 46:751, 1967.
83. Westgate H D, van Bergen F H — Changes in histamine blood levels following d-tubocurarine administration. *Canad Anaesth Soc J* 9:497, 1962.
84. Westgate H D, Schultz E A, van Bergen F H — Urticaria and angioneurotic edema following d-tubocurarine administration. *Anesthesiology* 22:286, 1961.