

## SUBSTÂNCIAS ANTI-HISTAMÍNICAS E FORMAÇÃO DE ANTICORPOS (\*)

I — Sobre a produção de aglutininas em animais submetidos à ação do “neo-Antergan”. (\*\*)

Newton Guimarães

(Livre Docente e Assistente de Microbiologia)

### INTRODUÇÃO

A descoberta das drogas anti-histamínicas ou, como seria mais acertado chamar, substâncias “histaminolíticas” (1) constituiu, sem dúvida, notável progresso no campo da farmacologia e da terapêutica. Além de sua apreciável utilidade prática, pois representam a medicação sintomática por excelência de diversas manifestações alérgicas, mostram-se de grande importância teórica pelos novos aspectos que vieram proporcionar ao estudo experimental dos fenômenos básicos da anafilaxia e da alergia.

Seu emprêgo experimental tem permitido uma série de verificações curiosas, destacando-se o fato assinalado por diversos autores, de que não há paralelismo entre a ação protetora em face do choque histamínico e aquela obtida em relação ao choque anafilático produzido pela técnica clássica; em certas espécies animais seria mesmo notada, ao lado de uma ação protetora em relação ao choque anafilático, uma verdadeira potenciação do efeito da histamina, como é o caso da verificação de MAYER e BROUSSEAU (2) em camundongos, fatos êsses que poderiam constituir argumentos poderosos contra a teoria histamínica da anafilaxia. É necessário, todavia, antes que se possam tirar con-

---

(\*) — Trabalho do Laboratório de Microbiologia da Fac. de Med. da Universidade da Bahia. — Cátedra do Prof. Eduardo de Araujo.

(\*\*) — Recebido para publicação em 11-1-949.

clusões a êsse respeito, que estejam perfeitamente estabelecidas e estudadas tôdas as ações farmacodinâmicas de tais drogas, no homem e nos animais de laboratório; e apesar dos numerosos e excelentes trabalhos já realizados nesse sentido há ainda determinados setores a explorar; é o caso, por exemplo, da verificação de uma possível ação de tais substâncias sôbre a formação de anticorpos. Existindo uma tal influência, bem poderia residir aí uma das causas das diferenças que têm sido assinaladas entre a proteção conferida no choque histamínico e no choque anafilático. A êsse respeito somente encontramos ligeiras referências a verificações feitas por MEIER e BUCHER, citadas num trabalho do primeiro (3), no qual são também apresentados os resultados obtidos em animais submetidos a choque anafilático e aos quais foi administrada "Antistina"; verificaram aquêles autores um aumento no teor de precipitinas nos animais assim tratados, em comparação com animais que não tomaram o anti-histamínico.

Deliberamos fazer uma investigação nesse sentido, verificando a influência das drogas de tal natureza existentes entre nós sôbre a produção dos diversos tipos de anticorpos, quando administradas no correr do processo de imunização. O presente trabalho é justamente o resultado da primeira série de tais pesquisas. A grande dificuldade de obtenção de animais de laboratório que presentemente se verifica em nosso meio não permitiu que até o momento fizéssemos mais. Por motivos de ordem prática começamos com a verificação da formação de aglutininas; e com o emprêgo do "Neo-Antergan" por ser, das substâncias encontradas em nosso mercado, das mais ativas (4) e pelas vantagens que oferece, para a administração em animais a existência do produto sob forma injetável.

Após uma série de ensaios preliminares em que procuramos determinar as doses ótimas do produto para o nosso fim, e outras condições de trabalhos, pudemos conseguir as experiências cujos resultados vão adiante.

## MATERIAL E MÉTODOS

- a) — **Antigênio:** foram utilizadas duas amostras de *Salmonella typhi* da coleção do Lab. de Microbiologia, de poder antigênico conhecido. Preparadas as suspensões formuladas de acôrdo com os requisitos técnicos, foi utilizada sempre a mesma mistura de ambas as amostras, titulada ao padrão n.º 3 da escala de Mac-Farland, para a imunização e para as aglutinações.
- b) — **Imunização:** foram feitas duas injeções, por via venosa, a primeira de 0,5 cm<sup>3</sup>, a segunda de 1 cm<sup>3</sup>, 4 dias após.
- c) — **Anti-histamínico:** (\*) utilizado o N — dimetilamino — etil N — para-metoxi — benzil — a — amino — piridina.

(Neo-Antergan — Rhodia), preferido pelos motivos já assinalados. Injetado na dose de 15 mgr., por quilo do animal, inicialmente duas vezes em 24 horas, nas quatro últimas observações 3 vezes em 24 horas. Pareceu-nos necessário empregar uma dose que não fosse excessiva, porém fosse convenientemente alta, para que tivéssemos a certeza de que seria suficiente para determinar qualquer ação de que seja dotada a droga. De 10 a 15 mgr. por quilo foi justamente a dose máxima tolerada sem fenômenos tóxicos pela maioria dos animais. Doses superiores provocavam o aparecimento de manifestação tóxicas, representadas a princípio por taquicardia e taquipnéia muito intensas, midríase, incoordenação motora, após o que sobrevinham contrações clônicas e tônicas alternadamente, seguindo-se, se a dose era muito exagerada, morte após crise epileptoide típica.

A administração da droga era iniciada juntamente com a imunização, sendo continuada ininterruptamente até dez dias após a segunda injeção do antigênio.

- d) — **Animais:** empregaram-se coelhos adultos, em número de dois para cada experiência, ambos do mesmo sexo e raça

(\*) — Apezar de reconhecermos o acêrto dos argumentos de GILMAN quando advoga a preferência da denominação "histaminolítico" vimos empregando "antihistanúrico" porque expressão já consagrada pelo uso.

e aproximadamente do mesmo pêsô: Iniciada a imunização no mesmo momento, um começava também a tomar o Neo-Antergan, outro não. Em todos foi verificada de início a ausência de aglutininas anti-tíficas.

- e) — **Verificações:** feita a primeira colheita de sangue para a titulação de aglutininas no dia da segunda injeção do anti-gênio, isto é, no quarto dia após o início da imunização; daí em diante fazia-se uma colheita de três em três dias, até que o título começasse a baixar ou não mais se elevasse. Aglutinação em tubo, leitura macroscópica após 24 horas a 37.º

## RESULTADOS

Os gráficos que ilustram o trabalho sintetizam os resultados a que chegamos. De um modo geral são discordantes daqueles referidos por MAIER (3), pois encontramos títulos menos elevados, diferença leve embora, mais regularmente presente, nos animais tratados com a droga, em relação aos animais testemunhas.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

This paper presents the first results of a work proposed to investigate a possible action of antihistaminic substances on antibody formation. Rabbits injected with a suspension of *S. typhi* and treated during several days with "Neo-Antergan" seem to have depressed their ability to produce antibodies, since the titers of agglutinines were lower in these animals, as compared with the titers found in the same number of rabbits used as controls.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — GILMAN, A. — The Pharmacology of Drugs Used in Allergic Conditions. *J. ALLERGY*, 19:281, 1948.
- 2 — MAYER, R. L. e BROUSSEAU, D. — Antihistaminic Substances in Histamine Poisoning and Anaphylaxis of Mice. *PROC. SOC. EXPER. BIOL. & MED.* 63: 187, 1946.
- 3 — MEIER, R. — Antagonismo Respecto a la Histamina y Accion Anti-Alergica de los Antihistaminicos. *EL DIA MEDICO*, 44: 1614, 1948.

- 4 — LANDAU, W. S. e GAY, L. N. — Comparative Study of Antihistaminic Substances. I. Introduction and Dale Experiments. BULL. JOHNS HOPKINS HOSP. 83:330, 1948.
- 5 — LANDU, S. W., MARRIOTT, H. J. L. e GAY, L. N. — Comparative Study of Antihistaminic Substances. II. Activity in Vivo Against Histamine Intoxication and Anaphylatic Shock of Guinea Pigs. BULL. JOHNS HOPKINS HOSP. 83: 343, 1948.
- 6 — GAY, L., LANDAU, W. S. et Al. — Comparative Study of Antihistaminic Substances. III. Clinical Observations. BULL. JOHNS HOPKINS HOSP. 83: 356, 1948.

## DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

FOLHA I

Fig. 1 — Coelho n.º 1: branco, macho, 1k.500.  
Coelho n.º 1a: branco, macho, 1k.435.

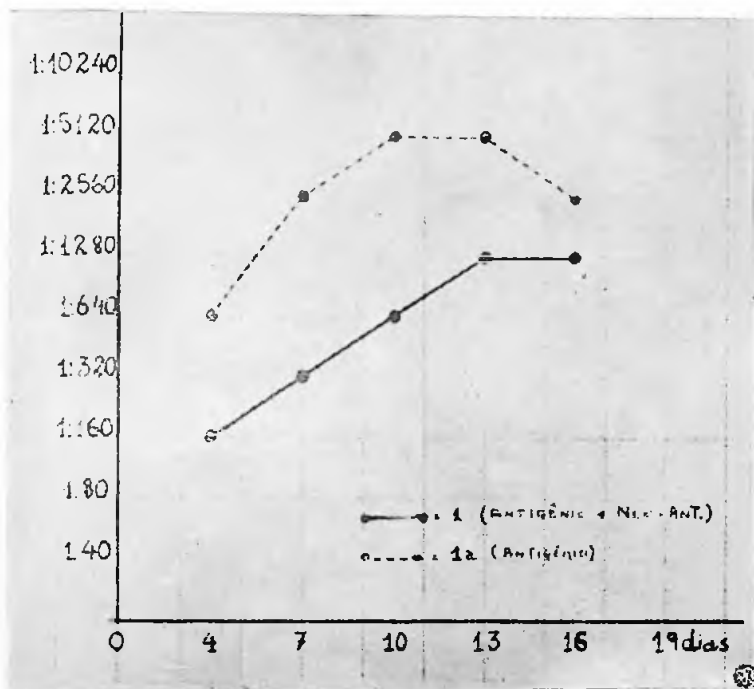


Fig 1



FOLHA III

Fig. 3 — Coelho n.º 3: cinzento, macho, 1k.900.  
Coelho n.º 3a: cinzento, macho, 1k.750.

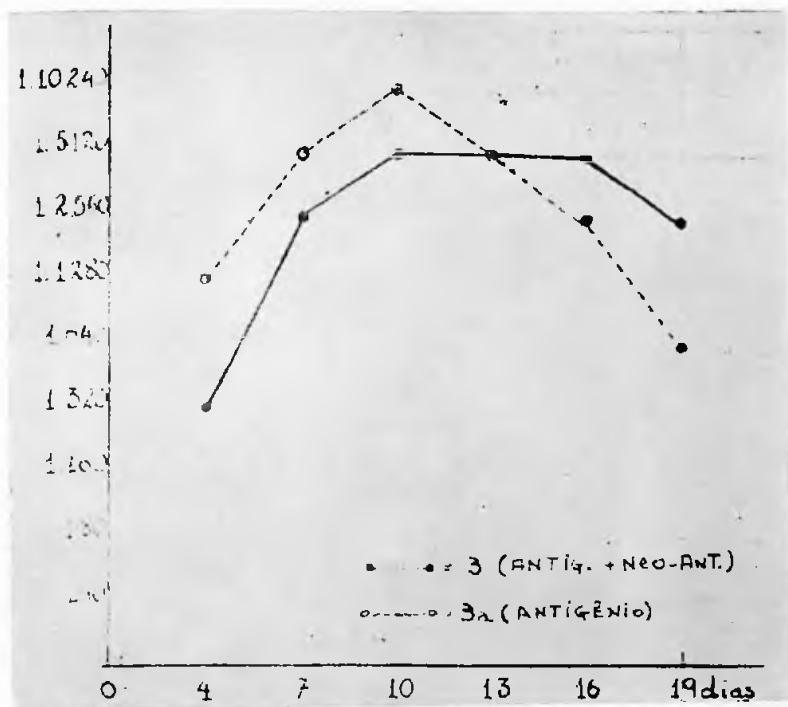


Fig. 3

FOLHA IV

Fig. 4 — Ccelho n.º 4: branco, macho, 2k.430.  
Coelho n.º 4a: branco, macho, 2k.250.

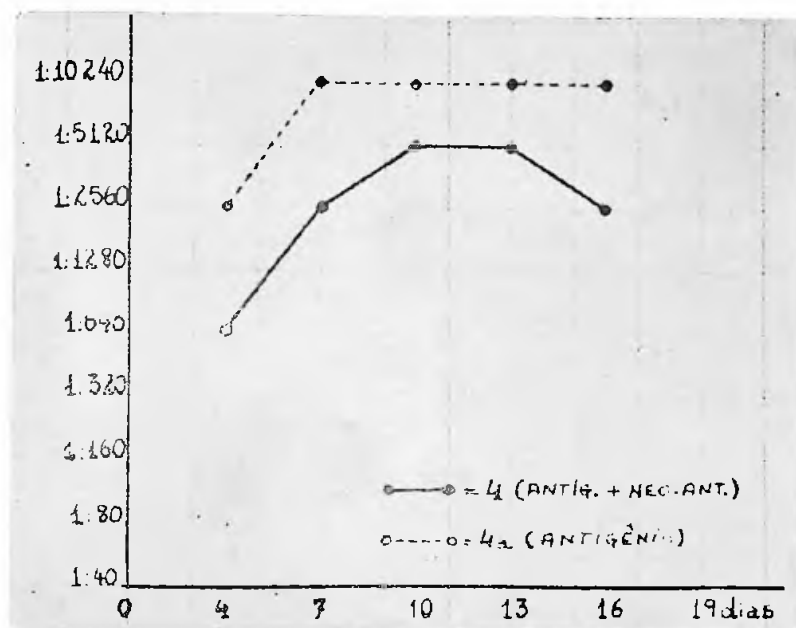


Fig 4

FOLHA V

Fig. 5 — Coelho n.º 5: branco, fêmea, 1k.600.  
Coelho n.º 5a: branco, fêmea, 1k.600.

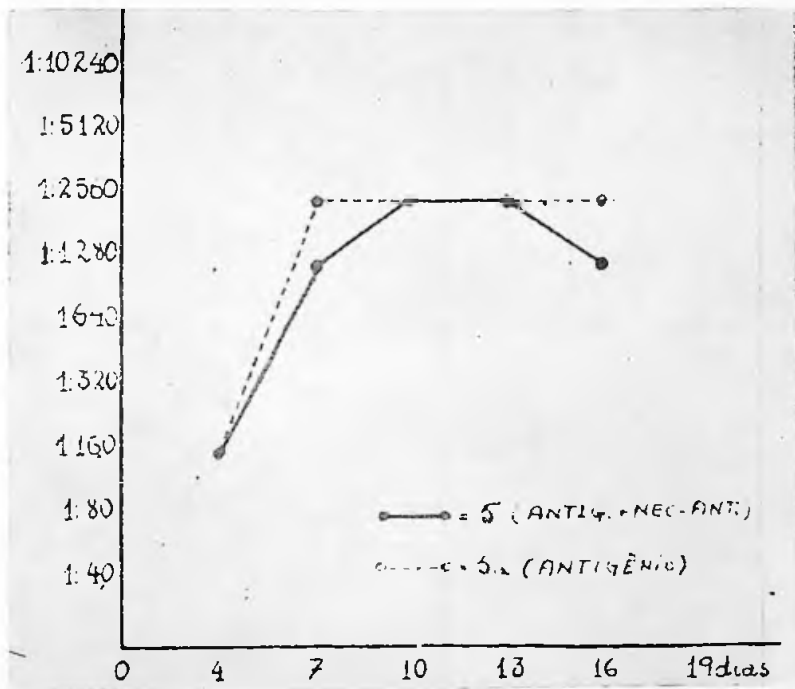


Fig 5

FOLHA VI

Fig. 6 — Coelho n.º 6: branco, macho, 2k.400.  
Coelho n.º 6a: branco, macho, 2k.260.

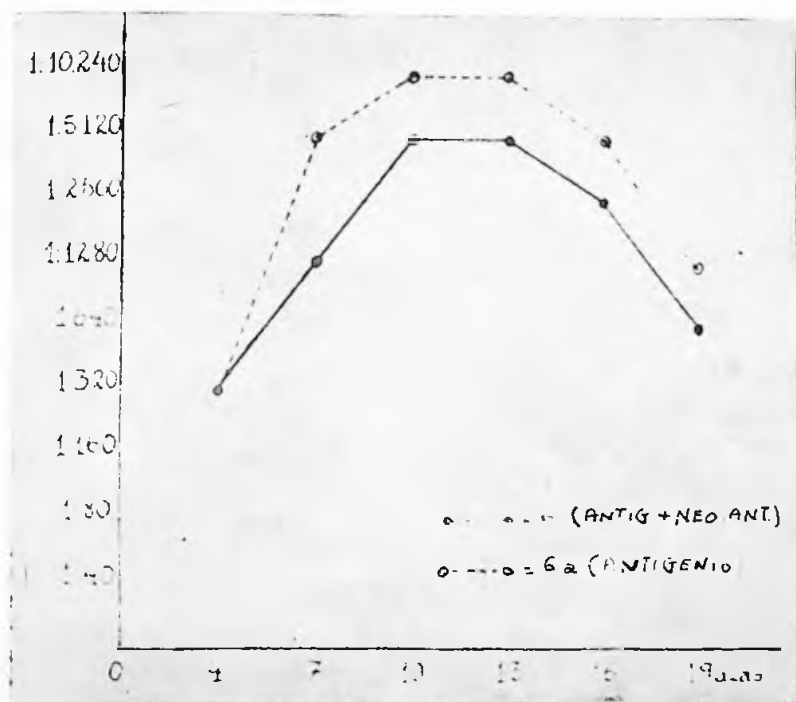


Fig 6