

## ANESTESIA NO ASMÁTICO

DR. FELISBERTO CARLOS FERREIRA, E.A. (\*)

AP 2131

*Do ponto de vista anestésico, a asma é conceituada como uma doença que se caracteriza pelo aumento da responsividade da traquéia e dos brônquios a vários estímulos, manifestando-se por uma diminuição generalizada do calibre das vias aéreas; sendo feito um resumo de sua fisiopatologia. É dada importância especial, ao preparo do paciente asmático, no que se refere ao uso de drogas na pré-medicação com ênfase ao uso dos corticóides.*

*No que se refere à seleção da anestesia, alguns pontos são ressaltados tais como: necessidade de entubação traqueal em plano anestésico e com anestesia tópica da laringe, uso de drogas ou anestésicos que possam desencadear ou agravar o broncoespasmo, e características da ventilação controlada no asmático; a anestesia condutiva só deve ser indicada para procedimento abaixo da cicatriz umbelical. Cuidados especiais são acentuados no paciente que vai ser submetido à cirurgia de emergência em estado de mal asmático, a escolha da anestesia é a inalatória com entubação traqueal coadjuvada com medidas de suporte terapêutico tais como: ventilação com pressão positiva intermitente, hidratação, correção da acidose e uso de bronco-dilatadores.*

Este assunto será abordado considerando o paciente que tem asma brônquica, entidade nosológica definida e independente, melhor conceituada, talvez, para o anestesista, como "uma doença que se caracteriza por um aumento da responsividade da traquéia e dos brônquios a vários estímulos, manifestando-se por uma diminuição generalizada do calibre das vias aéreas. Esse estreitamento é dinâmico e muda de intensidade espontaneamente ou sob tratamento. O defeito básico parece ser um estado alterado do indivíduo" (16). Não nos preocuparemos com o paciente que nos apresenta sibilância de outras causas, como a bronquite crônica, enfise- ma pulmonar, insuficiência cardíaca esquerda ou embolia pulmonar, bem como consideraremos a asma brônquica integrando o grupo de patologias rotulado sob DPOCI, na fase em que, por longa duração e intensidade importante, produziu alterações estruturais bronco-pulmonares irreversíveis. É

(\*) Anestesiologista em Porto Alegre — R.G.S.

o aspecto de que o paciente de asma brônquica pode apresentar-se, alternadamente, quase moribundo ou assintomático, sem nenhuma alteração estrutural bronco-pulmonar permanente, em uma mesma fase evolutiva de sua doença, que servirá de base para a exposição a seguir.

#### FISIOPATOLOGIA DA ASMA BRÔNQUICA

Os mecanismos causadores da ruptura do equilíbrio delicado e preciso que mantém e regula a permeabilidade das vias aéreas em função dos processos respiratórios, ainda não é bem conhecido, mas alguns dados, no entanto, merecem ser analisados, por serem os resultados mais promissores das investigações a respeito. Podemos englobá-los sob os seguintes títulos:

- 1 — Mediadores químicos do broncoespasmo.
- 2 — Função e espécie dos receptores neuro-humorais da árvore tráqueo-brônquica.
- 3 — Desequilíbrio enzimático da contratilidade muscular brônquica.

1 — *Mediadores químicos do broncoespasmo* — Histamina, SRS-A ("slow reacting substance allergen"), bradicinina e serotonina, foram as substâncias até agora isoladas e com características de desencadear a crise asmática, em que entra em graus variáveis, broncoespasmo, edema de mucosa (vasodilação) e hipersecreção. A histamina é o protótipo delas, armazenada em grânulos de inclusão de mastócitos basófilos, de que os pulmões de asmáticos são ricos. A saída dos grânulos dos mastócitos seria determinada pela interação de uma série de substâncias protéicas, formadas a partir da entrada em reação de um alergênio (antígeno), externo ou interno ao organismo, e uma proteína, a IgE (imunoglobulina E), anti-corpo, absorvida em quantidades altamente significativas às células dos indivíduos alérgicos. A eosinofilia, presente ao processo alérgico, teria papel anti-histamina, sendo uma parte da substância destruída pelos eosinófilos. As drogas anti-histamínicas apresentam potência relativa como inibidoras da liberação de histamina. Embora bem conhecidas suas ações sobre a árvore tráqueo-brônquica, a histamina, como a bradicinina e a serotonina, não parecem desempenhar papel preponderante na asma humana, reservando-se nesta, papel mais relevante a SRS-A, com maiores latência e duração de efeitos, sem ser antagonizada pelos anti-histamínicos. A SRS-A é hoje objeto de intensa pesquisa e teria sua ação inibida pela homoclorciclizina (3). A identificação de alergênios externos, como alimentos, pó, pelos

de animais, perfumes, pólenes, frio, fumo, etc. desencadeadores de crise asmática, caracterizada a chamada asma extrínseca. Na asma chamada intrínseca, não são identificáveis alérgenos externos na maioria dos casos. Como o mecanismo alérgico não pode ser descartado, resta determinar e localizar antígenos no próprio organismo, responsáveis pela reação alérgica.

Mais importante do que do ponto de vista alérgico, a divisão em extrínseca e intrínseca da asma brônquica, tem implicações clínicas, terapêuticas e prognósticas. A extrínseca inicia na infância ou juventude, tem obstrução brônquica de caráter intermitente e de grau leve a médio, tende a atenuar-se ou desaparecer e responde bem à terapêutica dessensibilizante e broncodilatadora. A intrínseca inicia em adultos ou velhos, tende a ter obstrução brônquica permanente e progressiva e agravar-se, responde mal à terapêutica convencional e necessita frequentemente de corticóides. A primeira tem prognóstico benigno e a segunda, com alguma liberdade, pode ser dito que o tem maligno (1<sup>o</sup>).

Asma infecciosa tem sido entidade caracterizada por alguns, pela freqüente associação brônquica aos casos de asma com início na infância e após os 40 anos. As opiniões de mais peso parecem não favorecer a infecção como desencadeante da crise asmática, ou mesmo, da doença em si. A infecção parece ser apenas predisponente da mucosa à reação aos alérgenos aos quais reage habitualmente, ou, talvez, apenas consequência do processo de obstrução brônquica (2). Haveria pois, transformação de uma implicação terapêutica em entidade nosológica.

2 — *Função e espécie dos receptores neuro-humorais da árvore tráqueo-brônquica* — Nos pulmões, a ação vagal é mediada pela acetilcolina. A atividade do vago é responsável pela manutenção do tônus da musculatura brônquica e conseqüente calibre das vias aéreas. Um excesso de acetilcolina, através de excitação vagal, pode produzir espasmo brônquico, secreção e vasodilatação (edema) da mucosa das vias aéreas. Não existem receptores específicos colinérgicos, caracterizados nos brônquios. A ação vagal é antagonizada pelo sistema adrenérgico, representado nos brônquios pelos receptores beta-2. São receptores adrenérgicos que existem também nos vasos e útero, e que, estimulados, produzem vaso-dilatação e relaxamento da musculatura lisa desses órgãos. A postulação da existência deste segundo tipo de receptor adrenérgico, veio aclarar, por exemplo, a ação aparentemente paradoxal do isoproterenol que, ao nível cardíaco produz estimulação do miocárdio (através dos receptores beta-1, e, ao nível brônquico, leva à depressão da contratilidade muscular (pela es-

timulação dos receptores beta-2). Não foi possível a caracterização de receptores adrenérgicos alfa ao nível da traquéia e brônquios (1, 13).

A ação de inúmeras drogas sobre a traquéia e os brônquios tem sido avaliada segundo sua relação com o sistema neurovegetativo. Tiopental e  $C_2H_6$  são classicamente colinérgicos ou parassimpáticomiméticos, com potencialidade de desencadear crise asmática. O éter, através da liberação de catecolaminas endógenas, estimula os receptores beta-2, produzindo bronco-dilatação. Suas ações irritantes sobre terminações vagais aferentes, levam à hipersecreção brônquica e vasodilatação. O halotano tem ações estimulantes beta-2 marcadas, o que explica suas propriedades broncodiladoras e vasodiladoras brônquicas sendo este efeito talvez por estimulação direta dos receptores beta-2, ou indireta, pela liberação de catecolaminas que determina (2).

3 — *Desequilíbrio enzimático da contratilidade muscular brônquica* — O tônus da musculatura lisa dos brônquios, bem como o das arteríolas e útero, tem sido recentemente relacionado à ação intracelular de uma substância, a 3'5' AMP cíclica, formada a partir do ATP por uma enzima, a adenilciclase e degradada por outra, a fosfodiesterase (22). A 3'5' AMP cíclica, mediador das reações hormonais ao nível celular, está diretamente relacionada com as ações dos receptores adrenérgicos beta-2, produzindo relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, arteríolas e útero. Presentemente é impossível afirmar que o sistema adenilciclase — 3'5' AMP cíclica — fosfodiestérase, reprzente a estrutura química dos receptores beta-2 ao nível brônquico, pois as drogas bloqueadoras adrenérgicas agem sobre os receptores e não interferem na formação de 3'5' AMP cíclica pela adenilciclase ou sua inativação pela fosfodiestérase (22). O sistema enzima-substrato referido, longe de aumentar as dúvidas a respeito da etiologia e fisiopatogenia da asma brônquica, tem utilidade decisiva em dois aspectos:

1 — Uma deficiência congênita de adenilciclase por escassez de formação do mediador e facilitação do espasmo brônquico por estímulos colinérgicos não antagonizados, já foi invocada como causa básica da asma brônquica, sob o rótulo de patologia do sistema adrenérgico (21). Esta formulação tem enormes perspectivas de investigação científica e solução da etiologia da asma brônquica.

2 — Explica, com alguma comprovação experimental, as ações de drogas de utilidade no asmático. O halotano, na musculatura uterina, mostrou aumentar os níveis de 3'5' AMP cíclica, através de ativação da adenilciclase e da fosfodiesterase, mas predominantemente da adenilciclase. Este efeito,

apesar de sugestão contrária anterior (<sup>12</sup>), não é anulado pelos bloqueadores beta (<sup>22</sup>). A teofilina e derivados, inibiria a ação da fosfodiesterase, enquanto que a adrenalina, isoproterenol e corticóides, estes últimos talvez através dos primeiros, estimulariam a ação da adenilciclase.

#### PREPARAÇÃO DO ASMÁTICO PARA A CIRURGIA

Se os asmáticos não tem inteligência acima da média como querem alguns, pelo menos não a tem abaixo (<sup>1</sup>). Apresentam sempre instabilidade emocional e insegurança. Na infância refletem na maioria das vezes ambiente familiar ansioso, talvez justificável pela dramaticidade das crises bronco-espásticas. Estas considerações de ordem psicológica obrigam o anestesista a uma perfeita relação médico-paciente-família, insubstituível pela farmacologia.

O diazepam não interfere com o calibre brônquico, (<sup>10</sup>), bem como o fenobarbital e pentobarbital. Entre os narcóticos comumente usados, talvez a meperidina seja preferível à morfina e ao fentanil por interferir menos, em doses terapêuticas, com o calibre brônquico (<sup>9</sup>). O droperidol pode provocar contração da musculatura torácica e manifestações extrapiramidais, estas últimas principalmente em crianças; estes efeitos devem ser levados em conta no paciente asmático. Os anti-histamínicos tem maior valor como sedativos. Tem ação quase desprezível no processo de liberação de histamina e muito fraca na inibição da contração dos músculos brônquicos sob a ação dos antígenos (<sup>14</sup>). Não se pode confiar na alegada profilaxia do espasmo brônquico de que seriam capazes, nem em sua ação terapêutica na crise asmática.

Nos pacientes fora de crise e nos que não apresentam DPOCI avançada, todas as drogas em premedicação anestésica são bem toleradas. A sedação deve ser acentuada, sem depressão respiratória, acompanhada de atropina ou escopolamina, para diminuir ainda mais a resistência na via aérea (20) e bloquear secreções.

É fundamental a determinação do grau de obstrução brônquica que pode inexistir ou ser de grau variável. Nos casos em que clinicamente não se detecta obstrução (sibilos espontâneos, tosse e sibilos provocados, expiração longa), a espirometria deveria ser medida de rotina. Em todos, não obstante, deveriam pelo menos ser avaliados a velocidade expiratória forçada em 1 segundo (VEF) (<sup>1</sup>) e a capacidade vital cronometrada (CVC). Reduções de 20 a 30% dos valores previstos para o sexo, idade e altura, caracteriza obstrução brônquica cuja resposta aos broncodilatadores deveria ser avaliada. É de enorme importância no transanestésico, espe-

cialmente de anestesia geral, com ventilação mecânica, saber da existência de obstrução brônquica e quais as drogas mais eficazes para tratá-la. Sempre que à asma, esteja associada infecção brônquica, está indicada antibioticoterapia. Salvo indicação contrária do antibiograma, as tetraciclinas têm sido preferidas (6).

Os corticóides são as drogas mais importantes no tratamento do asmático, usados com grande frequência nas formas graves ou moderadas. Pode dizer-se que mudaram a evolução natural da doença, evitando a invalidez episódica e retardando consideravelmente as alterações pulmonares irreversíveis. Seus para-efeitos são significativamente atenuados com o esquema intermitente de administração, em que o paciente usa a droga em 2 a 3 dias alternados da semana. Apesar dos temores de complicações, no início de seu emprego, a experiência acumulada mostrou que a incidência de úlcera péptica nos asmáticos tratados por muito tempo, não é diferente da que ocorre em indivíduos normais (16). O uso crônico, no entanto, acaba sempre levando a graus variáveis de insuficiência supra-renal. Esta não parece ser tão grave como se supôs anteriormente, devendo receber terapêutica supletiva, sob a forma de 100 mg de hidrocortisona I. M., 6/6 hs, somente aqueles pacientes que tomaram corticóides nos últimos 2 (dois) meses, ou que os estão tomando à época da cirurgia (19).

É mais freqüente do que se suspeita a associação de coronariopatia e/ou cardiopatia isquêmica nos asmáticos de longa evolução, mesmo tratados convenientemente e sem alterações pulmonares importantes. É bem provável que o trabalho cardíaco nesses pacientes esteja freqüentemente elevado pelas alterações emocionais e pelo uso continuado de simpaticomiméticos como a efedrina em comprimidos "anti-asmáticos" e isoproterenol em aerosol, e que esta hipersolicitação cardíaca esgote mais cedo as reservas coronarianas e miocárdicas. Estes fatos devem ser ajuizados em pacientes asmáticos de mais de 40 anos, mesmo tratados adequadamente.

O Di-Sódio-Cromoglicato ("Intal"), tem sido empregado cada vez mais com bons resultados na asma extrínseca. Brevemente será lançado no Brasil. Parece ser um inibidor da liberação de histamina e SRS — A (16), cujas interações com as drogas anestésicas são totalmente desconhecidas.

#### SELEÇÃO DA TÉCNICA ANESTÉSICA NO ASMÁTICO

O paciente fora de crise, tolera bem, praticamente, todos os agentes anestésicos, mas tem a potencialidade de de-

envolver espasmo brônquico durante a anestesia. Embora o  $C_3H_6$  e o tiopental, especialmente em associação, sejam as drogas com maior capacidade de precipitar broncoespasmo, esta é de longe excedida por dois fatores: estímulo mecânico de vias aéreas e estímulo doloroso em plano superficial de anestesia. Entubação traqueal deve ser realizada com o paciente realmente anestesiado, tópica prévia de laringe e traquéia alta com lidocaína a 4% e curarização adequada.

Indução de hipnose com tiopental ou metohexital de preferência, obtenção de anestesia sob máscara com halotano, curarização com succinilcolina, tópica de via aérea alta e então entubação, é sem dúvida a seqüência mais segura para evitar espasmo brônquico. É preciso lembrar que antes dos curares, a entubação traqueal era possível no plano III de Guedel, obtida pelo éter. Certamente naquela época muitos espasmos brônquicos que hoje se tem na indução da anestesia, não fossem conhecidos. Como anestésico geral, o halotano, atualmente, reúne as maiores condições de segurança para o asmático, pois reduz a resistência e aumenta a complascência das vias aéreas. Pode ser associado ao N20/O2, respeitando concentração mínima de O2 de 40%. O halotano substitui o éter como agente de escolha no asmático, pois não provoca secreção brônquica.

A ketamina, apesar de indicações favoráveis, merece ser testada em séries maiores.

Dos curares, a d-tubocurarina, por sua capacidade de liberar histamina, tem contra-indicação relativa no asmático.

De modo geral, a anestesia deve ser adequada ao estímulo cirúrgico, tendendo à profunda.

No paciente assintomático, com  $VEF_1$  e CVC normais, os padrões de ventilação mecânica não diferem dos habituais. Quando há obstrução brônquica, no entanto, esta se acompanha geralmente de diminuição de complascência por secreção e a ventilação artificial deve obedecer aos seguintes itens:

- 1 — Relação Ins: Exp de 1:3 a 1:5.
- 2 — Fluxo inspiratório baixo (cerca de 0.5 l/seg), sem no entanto comprometer a relação Ins: Exp ou o volume corrente (VC) que deve ser no mínimo de 8 ml l/kg.
- 3 — Fluxo expiratório baixo, obtido por retardo expiratório com esvaziamento lento e progressivo dos pulmões.
- 4 — Concentração de  $O_2$  inspirada não inferior a 40%, face aos desequilíbrios  $V_a/Q$  e aumento de  $Q_s/Q_t$  existentes.

Em resumo, a ventilação artificial deve atender às condições fisiopatogênicas existentes:

— Aumento do volume pulmonar à custa da capacidade residual funcional (CRF), para aumentar o recuo elástico dos

pulmões e possibilitar a saída do gás inspirado contra resistência expiratória aumentada.

— Expiração longa em relação à inspiração, para compensar o baixo fluxo expiratório face à obstrução.

— Manutenção da pressão intrabronquica maior que a pleural por mais tempo, para evitar o colapso precoce da via aérea na expiração, o que é obtido por modulação da ação da musculatura expiratória.

As condições 1, 2 e 3 de ventilação antes citadas, não são obtidas por qualquer dos respiradores brasileiros, tal como são comercializados, devendo o anestesista usar de sua criatividade e fazer adaptações, ou recorrer à velha "mão educada". Em caso de qualquer dúvida quanto à efetividade da ventilação, impõe-se a monitoragem de  $PaO_2$  e  $PaCO_2$  arteriais durante a ventilação.

A anestesia condutiva tem indicação no paciente asmático, embora não preferencial. Em seu emprego, devem ser obedecidos os seguintes critérios:

1 — O paciente deve aceitá-la e receber boa sedação pré e trans operatória;

2 — Não deve ser usada em procedimentos torácicos. Em cirurgia abdominal, se usada, no máximo até o nível de T10.

3 — O procedimento cirúrgico não deve ser extenso, para evitar fadiga do paciente.

Na grande maioria das vezes o espasmo brônquico se deve à própria asma, embora esta não seja causa exclusiva de espasmo no transanestésico. O alívio da obstrução aguda tem sido obtido com as seguintes medidas, em seqüência ou em conjunto:

— Aminofilina 0,25 a 0,5 g, venosa (I. V.), lenta.

— Reatropinização, I. V.

— Aprofundar a anestesia com halotano.

— Goteio I. V. lento de adrenalina, 1mg/500ml de soro glicosado.

— Hidrocortisona 500mg a 1.000mg I. V.

— Administração de aerosol brônco dilatador no circuito de anestesia, mediante adaptação de um cartucho pressurizado (8).

A hidrocortisona terá ação mais tarde e sustida que os demais fármacos. Dos broncodilatadores em aerosol disponíveis em nosso meio, o mais recomendável é o salbutamol, por sua especificidade de estímulo beta-2.

## ANESTESIA NO PACIENTE EM ESTADO DE MAL ASMÁTICO

Quando a crise asmática dura mais de 24 horas, com grande fadiga, sem resposta à terapêutica convencional, diz-se que o paciente está em mal asmático ou estado de mal asmático, tendo risco de morrer subitamente (5). O elemento fisiopatogênico essencial, a julgar de dados necrópsicos, é o tamponamento extenso das vias aéreas finas por muco estagnado e dessecado (17).

Os anti-histamínicos tem sido incriminados como facilitadores da dessecação (16). Paradoxalmente, à primeira vista pelo menos, há hipoxia severa e hipocapnia (7), sendo a hiperapnia evento pré-terminal que exige ventilação artificial (17). O paciente está em permanente posição expiratória, movimentando com grande esforço o seu VC sobre um volume pulmonar aumentado (CRF), não só à custa de alçapamento de ar, mas do tônus muscular esquelético que dilata o tórax, através de ação central, sem participação da consciência. Anular este mecanismo neuromuscular compensador, através de narcóticos ou anestésicos é jogar o paciente em condições terminais (17).

O paciente não come e não bebe adequadamente, elimina água pela respiração e tem sudorese abundante. A hipoxemia acrescenta-se desidratação e acidose metabólica que reduz freqüentemente a resposta à adrenalina e broncodilatadores. O uso excessivo destes últimos, leva à sensibilização miocárdica e, talvez, no caso de isopreterenol, a discreto bloqueio adrenérgico beta, pois um dos seus metabólitos, a 3-metoxi-isoprenalina é um bloqueador beta fraco (18).

O anestesista pode defrontar-se com tal paciente, escalado para laparotomia exploradora por peritonite ou úlcera péptica hemorrágica. Pode ser chamado a anestesiá-lo também para lavagem broncopulmonar seletiva, método que começa a ser tentado no mal asmático para remoção dos tampões mucosos e reverter uma situação dramática (17).

O anestesista, nestas condições, deve atentar aos seguintes princípios:

1 — Corrigir a acidose metabólica com  $\text{NaHCO}_3$ . Isto melhorará a resposta aos broncodilatadores e vasopressores, além de incrementar a força contrátil do miocárdio. Hidratar o paciente com glicose e água I. V.

2 — Oxigenação sob máscara com  $\text{O}_2$  puro, prévia à indução por período não inferior a 5 (cinco) minutos;

3 — Indução inalatória com  $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ , 1:1 e halotano 0.5 a 1,0%;

4 — Obtenção da via aérea com as precauções já estabelecidas;

5 — Tentativa de redução do espasmo brônquico com as medidas já citadas;

6 — Hidratação adequada no pós-operatório, controlada pela diurese, PVC e sinais clínicos;

7 — Manutenção da anestesia com não menos de 50% de O<sub>2</sub>;

8 — Ventilação obedecendo aos parâmetros já citados;

9 — Uso de aerosol umidificador ultrassônico, ou convencional, no transanestésico;

10 — Determinação seriada de PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>. Monitoragem do ECG;

11 — Provisão para ventilação mecânica no pós-operatório;

### SUMMARY

#### ANESTHESIA FOR THE ASTHMATIC PATIENT

A review on the physiopathology of asthma is done. The principal points on the preparation for surgery are presented enfazizing the use of corticosteroids.

The choice of methods and agents in anesthesia will depend of the surgical requirements and must be in an adequate depth to abolish reflexes, specially stimulus on the airmay during intubation, to prevent broncospasm. Controlled ventilation must be adequate. Special measures are proposed por anesthesia in emergency patients during Status asthemations.

### REFERÊNCIAS

1. Cabezas e col — Sympathetic x parasympathetic nervous regulation of airways in dogs. *J Appl Phys* 31:651-655, 1971.
2. Corssen G e col — Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. *Anesthesia & Analgesia*, 51:588-596, 1972.
3. Crofton J and Douglas A — *Respiratory Diseases*. Phila, Davis, pg 400-402, 1969.
4. Crofton J and Douglas A — *Respiratory Diseases*. Phila, Davis, pg 398-399, 1969.
5. Crofton J and Douglas A — *Respiratory Diseases*. Phila, Davis, pg 418-419, 1969.
6. Crofton J and Douglas A — *Respiratory Diseases*. Phila, Davis, pg 412, 1969.
7. Fadden et al — Arterial blood gas tension in asthma. *New eng J Med* 278: 1027, 1968.
8. Gold M — A convenient and accurate nebulizer. *Anesthesiology*, 28:1102-1103 1967.
9. Goodman L S e Gilman A — *The Pharmacological Basis of Therapeutica*, 4 th ed, The Mac-Millan Company, New York, pg 257, 1970.
10. Heinonen e col — The effect of diazepam on airway resistance in asthmatics. *Anesthesia*, 27:37-40, 1972, in *Survey of Anesthesiology*; 14:559, 1972.
11. Klide e col — Mechanism for the reduction in pulmonary resistance induced by halothane. *J Pharmacol & Exp Ther*, 158:28, 1967.

12. Klide A M, e col — Stimulation of adrenergic beta receptors by halothane and its Antogonism by two new drugs. *Anesthesia & Analgesia*, 48:58-65. 1969.
13. Lands A M e col — Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214:597, London, May 6, 1967.
14. Middleton E Jr — The Anatomical and biochemical basis of bronchial obstruction in asthma. *Annals of Internal Medicine* 63:695-711, 1965.
15. National Tuberculosis Association — Chronic obstructive pulmonary disease, a manual for physicians. New York, 1967, em Palombini B C, Bases farmacológicas do tratamento da asma brônquica. *Revista de Medicina atm*, 7:29-52, 1972.
16. Palombini B C — Bases farmacológicas do tratamento da asma brônquica. *Revista de Medicina atm*, 7:29-52, P. Alegre, 1972.
17. Palombini B C — Estado de mal asmático. Conceituação e Tratamento. *Revista da Medicina atm* 7:53-66. P. Alegre, 1972.
18. Paterson J W — Isoproterenol resistance and the use of pressurized aerosols in asthma. *The Lancet* 2 (7565): 426-440, Aug 24, 1968.
19. Plumpton F S — Corticosteroid cover for anaesthesia and surgery: Some new aspects — *Proceedings of the Fourth World Congress of Anesthesiologists*, London, 1968. *Excerpta Medica Foundation*, Amsterdam, pg 1181-1184, 1970.
20. Smith T C et al — The effects of scopolomine on the airways of man. *Anesthesiology*, 30:12-18, 1969.
21. Szentivanyi A — The biochemical pharmacology of adrenergic action as related to the pathogenesis of bronchial asthma. *Annals of Allergy*, 24:253-68, 1969, in Palombini (ref. 3).
22. Yang et alii — Effects of halothane on the cyclic / 3'5' — adenosine monophosphate (Cyclic AMP) system in rat uterine muscle. *Anesthesiology*, 38: 244-250, 1973.