

SERVIÇO DE ANESTESIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FAC. DE MED. DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
(CHEFE: DR. REYNALDO NEVES DE FIGUEIREDO)

RELAXANTES MUSCULARES (*)

GIL SOARES BAIRÃO

“Difficile é l’opera di volere esporre una questione complessa già per se stessa, non ancora risolta e sulla quale si sono soffermati tanti spiriti illustri per piú de tre secoli... allora dall’incontro di questi esperienzi innumero li e cosi diverse risulterà qualche semplice conclusioni che si illuminerá piu profondamente sui fenomeni essenziali della vita.” — Bovet e Bovet-Nitti, *Il Curaro* essenziali della vita.”

Bovet e Bovet-Nitti, Il Curaro (21).

I — Introdução

Poucas substâncias despertaram tamanho interêsse em quase todos os ramos da Medicina como o curare. Em Anestesiologia, particularmente, a repercussão de seu emprêgo foi de tal ordem que dela decorreu verdadeira revolução na especialidade, contribuindo sobremodo para que o anestesiológista se firme mais e mais como reconhecido especialista.

De substância misteriosa e depois confinada aos laboratórios de de pesquisa pura, introduziu-se repentinamente nos mais variados territórios médicos: em clínica médica (97, 160), em ginecologia (96, 146, 160), em obstetrícia (121, 162), em cirurgia geral (80, 94, 160, 167), em oftalmologia (157), onde tem sido empregado mesmo sem anestesia, muitas vêzes por propriedades diversas do relaxamento muscular. Seu uso porém, está de fato consagrado em neurologia e anestesiologia.

(*) Relatório Oficial ao III Congresso Argentino de Anestesiologia.

Muitos precursores já haviam tentado aproveitar a capacidade relaxante do curare em terapêutica, mas só com a obtenção de um extrato purificado foram possíveis os primeiros resultados realmente convincentes, e, a difusão de seu emprêgo. Em 1940 Bennett apresenta suas observações coroadas de êxito, e desde então a neurologia vem se aproveitando de suas reais vantagens, no tratamento do tétano (9, 181, 201, 239), da espasticidade (219, 239), das hiper- cinesias (16, 142). Também em psiquiatria seu uso difunde-se cada vez mais (122), principalmente na prevenção dos acidentes traumáticos da convulsoterapia (18, 38, 68, 72, 129, 204, 239, 241).

Em 1942 Griffith e Johnson (109) introduzem o curare em anestesiologia, se bem que De Caux em 1930 já tivesse tentado sua utilização (239).

A literatura sôbre o curare é imensa, e torna-se impossível a consulta de todos os trabalhos publicados, mesmo dos mais recentes. Propositadamente excluimos do presente Relatório as publicações baseadas em curare bruto ou em preparados não utilizados ainda em clínica, bem como em animais que não mamíferos; demos preferência às observações com drogas quimicamente puras, que são hoje as utilizadas em Anestesiologia, bem como às pesquisas sôbre os efeitos do curare no homem.

Não podemos contudo deixar de prestar homenagem aos primeiros pesquisadores, e entré êsses a Claude Bernard, e àqueles que ainda hoje no silêncio dos laboratórios extraem da natureza, sintetizam novos compostos, estudam sua estrutura química, sua fisiologia e sua farmacologia, construindo os alicerces em que se firmam as aplicações clínicas.

Muito há a ser feito em tais estudos, como mostram a revisão de Craig, 1948 (60) e Ferreira da escola de Mingoja, 1951 (90) sôbre a química do curare; de Fessard e Posternack, 1950 (91) sôbre a fisiologia da placa neuro-muscular; de Hunt e Kuffler, 1950 (139) sôbre a farmacologia da sinapse neuro-muscular; de Paton e Zaimis, 1949 (213) sôbre a farmacologia em geral do curare, e de Berger, 1949 (14) sôbre os depressores da medula

II — Noção de relaxante muscular

O número de substâncias ditas curarizantes é bastante elevado. Pertencem a séries químicas muito diferentes, e em muitos casos sua estrutura ainda é desconhecida (21). As dificuldades de obtenção e de purificação; a necessidade de testificação biológica antes do emprêgo clínico; a presença de efeitos secundários dos produtos naturais, levaram à pesquisa e a obtenção de drogas semi-sintéticas e sintéticas, que possuam vantagens sôbre as primeiras. E assim o arsenal clínico vem se enriquecendo de novos curarizantes, os quais porém também apresentam as suas desvantagens. A exis-

tência de uma droga relaxante ideal não é possível; a finalidade do emprêgo uma vez obriga a preferência para uma substância, que deverá ser preterida em outra indicação.

A noção de curare está intimamente ligada à de bloqueio da sinapse neuro-muscular estriada. Do ponto de vista atual considera-se curarizante a substância que tem ação eletiva bloqueadora da placa motora. Para avaliar tal eletividade Bovet et al. (22) acham que se pode considerar como curarizante um agente farmacológico que bloqueia a sinapse neuro-muscular e que aplicado em dose 10 vezes maior que a suficiente para levar à apnéia, é tolerada pelo coelho em respiração artificial, durante 8 horas. Um bom curarizante é aquêle que leva à síncope cardíaca com doses bastante superiores à dose apnéica (48).

A par de drogas de ação verdadeiramente curarizante, há outras sem praticamente êsse efeito periférico, capazes de prover relaxação muscular, por um mecanismo diverso: é o caso do mephenesin, que age por ação central, estando classificado entre os depressores da medula, além de agir sobre outros territórios do S. N. C. (14); o mephenesin possui ainda composição química muito diversa dos verdadeiros curarizantes (90, 232).

Por outro lado há substâncias relaxantes de ação periférica, mas com certas propriedades que fazem sugerir um mecanismo de ação diverso sobre a sinapse neuro-muscular; é, por exemplo, o caso do decamentônio, C10 (145, 212, 213).

Tais diferenças entre substâncias capazes de produzir um efeito comum: a relaxação muscular, fazem com que seja preferível denominá-las pela designação única de Relaxantes Musculares.

III — Escolha do assunto

Dentro do tema Relaxantes Musculares preferimos nós restringir exclusivamente ao título, procurando focalizar nos dias de hoje o que se conhece a respeito de tais drogas, principalmente seus efeitos sobre o organismo humano, e a importância que possam ter na prática clínica anestésica; deixaremos de lado as indicações gerais dessas drogas bem como as técnicas de seu emprêgo.

IV — Relaxantes musculares empregados em anestesiologia

Dentre os inúmeros relaxantes musculares (RM), poucos são utilizados em clínica.

A procura de melhores RM vem sendo baseada em certos fatos conhecidos; já em 1869 Cruwn-Brown e Fraser (61) haviam mostrado a relação entre nitrogênio quaternário e propriedade curarizante; estudos posteriores revelaram que além da presença de dois

nitrogênios quaternários é importante a distância entre êsses átomos (11), que na d-tubocurarina é de 13-15 A (156). Entre os RM mais recentes está o Win 2747, cujos estudos farmacológicos são promissores para o homem (131), além da Dipropamina e da Diethamina (277), e de uma série de compostos potencialmente curarizantes, que podem ser considerados como resultantes da condensação de 3 e 4 moléculas de acetilcolina (90). Para mais uma vez ressaltarmos a diversidade de composição química, citaremos o fato de já terem sido sintetizados compostos RM monoquaternários (43). Por outro lado, os alcalóides da Erythrina são presentemente os únicos altamente ativos e que possuem apenas átomos de nitrogênio trivalente, cuja conversão para quaternário diminui bastante a potência curarizante (213).

Os RM empregados em anestesiologia podem ser distribuídos, do ponto de vista de sua obtenção, em 3 grupos: I) Naturais; II) Semi-sintéticos e III) Sintéticos.

I) NATURAIS — 1) *Cloridrato de d-tubocurarina* (Intocostrina T, Tubarina, Tucurin) alcalóide puro, isolado do *Chondrodendron tomentosum* por King, que estabeleceu sua complexa estrutura química, sendo considerado um derivado da bis-coclaurina (90).

É o RM de maior aceitação atualmente. Apresentado em soluções com 2,7 mg ou 3 mg ou 10 mg, por cm³.

Empregaremos a abreviação *dTBC* para êste relaxante.

2) *Intocostrin* — extrato purificado do mesmo *ch. tomentosum*. Sua obtenção permitiu a introdução do curare em clínica, mas hoje está caindo em desuso, dando lugar aos RM de composição química definida. Cada cm³ de Intocostrin contém 20 U H. D. que correspondem a 3 mg de d-tubocurarina Cl. Empregaremos a abreviação *I* para êste curare.

3) *Bromidrato de curare* (77, 202) — obtido da mistura de várias plantas, contém 10 mg/cm³; tem sido empregado com bons resultados (77).

II) SEMI-SINTÉTICOS — 1) *Di-metil éter da metil bebeerina Cl.* (Kondrocurare). Preparado alquilando a bebeerina isolada do *chondrodendron platyphyllum* (28, 29, 176). Possui 2 N quaternários em sua molécula, e segundo King é isômero do dimetil éter da d-tubocurarina Cl. (28).

Empregado no Brasil em neurologia desde 1945 (38) e em anestesiologia desde 1948 (114). Apresentado comercialmente em solução a 0,25 %, contendo portanto 2,5 mg/cm³. Empregaremos a abreviação *K* para êste curare.

2) *Di-metil éter da d-tubocurarina* — também conhecido como *M. curare*, encontra-se no mercado sob a forma de cloreto (*Mecostrin*) e de iodeto (*Metubine*). Obtido a partir da *d-tubocurarina*, e utilizado em anestesiologia desde 1948 (252). Contém a solução comercial 1 ou meio mg/cm³. Empregaremos a abreviação *MC* para este relaxante.

III) SINTÉTICOS — 1) 3697 *R. P.* — 2559 *F.*, *Flaxedil*, *Syncurarina*. Sintetizado por Bovet et al. em 1947 (22), eterificando o pirogalol com dietilaminoetanol. Possui 3 N quaternários. Apresentado sob a forma de iodeto. Foi o primeiro sintético, com propriedades semelhantes aos verdadeiros curares naturais, a ser empregado em clínica, por Huguenard (135). É apresentado em solução a 2 % (20 mg/cm³). Empregaremos a abreviação *F* para este relaxante.

2) *Decamethonium* — é o decametileno bis-trimetil-amônio, apresentado sob forma de iodeto ou de brometo. Em 1948 foram evidenciadas as propriedades relaxantes dos compostos do metônio, sendo o derivado decametônio provido de excelente poder, com efeitos secundários mínimos ou ausentes (11, 207, 212). Conhecido como *Syncurin* e *C 10*. Usaremos a abreviação *C 10*.

3) 362 *I. S.* — também obtido e estudado pela escola de Bovet. É o diiodoetilato do succinato de *b*-dimetilaminoetila. Empregado em clínica desde 1949. O 362 *I. S.* possui ação extremamente fugaz, sem efeitos secundários (193, 262).

4) 436 *I. S.* — sintetizado e estudado da mesma forma pela escola de Bovet, é um RM de ação rápida, eletivo para a respiração (193); é o iodometilato de *b*-dimetil-aminopropionato de etilenoglicol (233).

5) *Mephenesin* — é o orto-toluieter do glicerol. Não possui N em sua molécula; apontado desde 1946 por Berger e Bradley (90) como sucedâneo do curare em anestesiologia. Essa denominação, *Mephenesin*, foi reconhecida como genérica pela British Pharmacopéia Commission e pelo Council on Pharmacy and Chemistry Am. Med. Ass. (147), rebendo ainda outros nomes: *Myanesin* na Inglaterra; *Tolserol*, *Oranixon*, *Lissephen* e *Toloxyn* nos Estados Unidos; *Relaxar* e 3602 *R. P.* na França e *Glycresin* nos países nórdicos (14). Atualmente sem emprêgo em anestesiologia tem diminuído bastante. Empregaremos para este relaxante a abreviação *M*.

Outros RM já foram experimentados em anestesiologia tais como: a) *Derivados da eritroidina*: a *di-hidro-b-eritroidina* foi empregada por Dripps e Sargent; produz bom relaxamento, mas determina hipotensão acentuada em 86 % dos casos (163).

b) *Curaryl* — é um RM utilizado em laboratório. É o mais antigo RM de síntese; no homem sua administração foi acompanhada de ações secundárias devidas a efeitos neurovegetativos intensos, principalmente sialorréia e predominância vagal (138).

c) *3381 R. P.* — as ações secundárias não permitiram a introdução deste RM em clínica (116, 162).

V — Relaxantes musculares e músculos esqueléticos

A) AÇÃO DOS RM SÔBRE A SINAPSE NEURO-MUSCULAR — A ação relaxante dos curares e substâncias com efeito curariforme, tem sido explicada modernamente pela teoria da transmissão do influxo nervoso à custa do mediador químico acetilcolina (Ac) nas terminações chamadas colinérgicas; haveria interferência desses RM sôbre a ação da Ac. O mecanismo seria por redução da atividade fisiológica da Ac por competição: ligação do curare com os receptores da placa motora à Ac (232); ou então por elevar o limiar dessa placa à Ac (282). Por outro lado se o curare não inibe a formação de Ac na placa motora, impede a libertação de ions K, os quais desempenham papel importante no processo de transmissão neuro-muscular (132).

Na realidade o mecanismo íntimo ainda não está esclarecido. Por outro lado ocorrem na junção mioneural durante as várias fases de curarização certos fenômenos, que nos mamíferos são: inibição de Wedensky, uma breve fase de facilitação, e uma facilitação pós-tânica, observados com dTBC e K (27). Também já foi surpreendido efeito direto da dTBC sôbre a fibra muscular (145), e o quimismo íntimo do músculo parece ser perturbado com a curarização (226).

C 10 — para este relaxante o mecanismo deve ser diferente, porquanto seu efeito não é antagonizado pela neostigmina, como sucede com os verdadeiros curares (25, 39, 178, 240, 282), sendo mesmo provável que ocorra uma potencialização (240); uma aplicação prévia de dTBC impede ou diminui a ação do C 10 (212, 240); o éter não aumenta seu efeito (212, 213); a dTBC depois do C 10 parece ter ação sinérgica no homem (240), fato êsse que tivemos ocasião de observar; já foi relatado também um efeito aparente de ação prolongada (105, 117, 141). Parece que o C 10 bloqueia a placa motora por determinar despolarização persistente da membrana muscular (282).

362 I. S e 436 I. S. — é interessante assinalar a respeito destas drogas que elas também apresentam diferença de comportamento em relação aos outros bloqueadores da sinapse neuro-muscular. Assim já foi observado que o *362 I. S.* é potenciado pela

eserina (169), ao passo que a neostigmina não tem efeito evidente sobre a relaxação produzida pelo 436 I. S. (193).

Mephenesin — apenas em doses extremamente grandes, muito além das empregadas em clínica, apresenta em camundongos algum efeito curariforme (14).

B) AÇÃO DOS RM SÔBRE OS DIFERENTES MÚSCULOS — Não parece dúvida quanto à diferença de sensibilidade das sinapses dos vários músculos, ou grupos musculares, à ação dos RM. As primeiras observações no homem com I, e depois com dTBC, já haviam estabelecido que os pequenos músculos são os primeiros a serem atingidos: estapédio e tensor do tímpano, dando maior sensibilidade do indivíduo conciente aos sons baixos (239); extrínsecos dos olhos, daí ptose palpebral e diplopia (157), e pequenos dos artelhos (239). Em geral sofrem a ação da droga depois, os músculos da face e pescoço, a seguir os do abdômem e membros, intercostais, e por último o diafragma. Tal ordem não é absolutamente constante, mas obedece na maioria das vezes a uma certa sistematização (41, 106). A maior resistência do diafragma observada clinicamente foi confirmada experimentalmente, relacionada a um músculo locomotor, com a dTBC (102).

No processo de descurarização a literatura consigna, com frequência, uma ordem inversa de recuperação funcional dos músculos. Contudo já foi publicada a observação, confirmada diariamente, de que a regressão é irregular; mesmo em pacientes em apnéia por curarização podem ser notados pequenos movimentos dos dedos, artelhos, da face e mesmo da cabeça (152). Com a dTBC, em homem consciente, foi visto que a recuperação dos músculos oculares é paralela à da musculatura abdominal (260); para dTBC, F, MC e C 10 foi verificado que o relaxamento abdominal mínimo para intervenção cirúrgica corresponde à perda da força de preensão de 95 % (260).

Nas anestésias com respiração controlada, em que a apnéia é mantida pelos RM, êsses movimentos assinalados acima constituem um sinal importante de anestesia insuficiente.

Kondrocurare e Flaxedil — Com o K (114) e o F (135, 137, 163, 235, 259) a ordem de curarização é a mesma.

M. curare — mesma seqüência dos músculos atingidos (261), sendo que na recuperação a dos músculos oculares precede ligeiramente a dos abdominais no homem consciente (260).

C 10 — a depressão muscular processa-se na mesma ordem (68, 117, 136, 208). Contudo há referência à depressão respiratória sem relaxamento abdominal satisfatório (78), e em nosso

Serviço tivemos ocasião de observar, com certa freqüência, casos de indivíduos em apnéia pela droga, mas com relaxamento abdominal tão insuficiente a ponto de impedir a intervenção cirúrgica, mesmo após doses repetidas de C 10. Na fase de regressão do C 10 em homem consciente, a dos músculos oculares processa-se mesmo quando ainda o relaxamento abdominal é o máximo obtido, com 95 % de diminuição da fôrça de preensão (260).

O C 10 difere da dTBC, F e MC pelo fato do início da paralisia em homem consciente, ser acompanhado de tremores musculares do tipo fascicular (261), que observamos também com alguma freqüência no início de anestesia pelo ciclo e C 10.

A paralisia dos músculos da mandíbula parece mais acentuada com a dTBC do que com C 10, F ou MC (261); com o K temos a impressão de que o relaxamento mandibular é tão bom como o obtido pela dTBC. Por outro lado pudemos verificar que com C 10, doses capazes de prover boa relaxação abdominal, e mesmo com apnéia, há, na ausência de pentotal, um estado de tonicidade bastante acentuado da musculatura mandibular, que, porém, não impede a introdução de laringoscópio e a intubação.

362 I. S. — produz relaxamento na mesma ordem, e o 436 I. S. tem ação do mesmo tipo da dTBC (193).

Mephenesin — não seria empregado em doses capazes de produzir paralisia, mas doses que diminuem a hiperexcitabilidade reflexa da anestesia superficial (14), ainda que se fale em relaxação muscular (84).

Na realidade, mesmo com os verdadeiros curares, nas doses clínicas habituais, é bastante provável que exista apenas um estado de atonia muscular responsável pelo relaxamento cirúrgico.

Os estados de curarização compreendem, conforme a dose: uma fase de hipotonia; uma fase de atonia (de Bremer); uma fase de paralisia de Vulpian, em que o músculo responde a um estímulo elétrico sobre o nervo motor, mas não se contrai em resposta às excitações nervosas; e uma fase final de paralisia total (de Claude Bernard), em que o músculo não responde nem ao estímulo elétrico sobre o nervo motor (47). Huguenard (135) chama a atenção para esse fato achando que enquanto alguns músculos estão em estado de paralisia total (curarização verdadeira) outros não devem ter sido atingidos pela droga, conforme maior ou menor sensibilidade.

A lembrança dêste aspecto da questão é importante do ponto de vista prático. Intervenções cirúrgicas sobre zonas altamente reflexógenas, necessitarão maior dose de RM ou de anestésico, porquanto o reflexo é capaz de provocar a contração muscular.

E' admitida a hipótese de uma ação protetora contra reflexos pelo curare, tanto maior quanto maior (até apnéia) a dose de RM. Dêsse modo, empregando-se grandes doses de RM, provê-se um bom

relaxamento, tanto pela ação do RM nas sinapses motoras, quanto pelo efeito bloqueador dos reflexos. As quantidades de RM não precisam ser excessivas, porquanto à certa dose formar-se-ia um círculo vicioso: o RM trazendo relaxação e ao mesmo tempo impedindo ou diminuindo reflexos, que presentes exigiram maior dose de RM ou de anestésico. Na prática diária tal argumento fala a favor do emprêgo de RM em dose suficientemente grande, que corresponde à apnéica, mesmo em intervenções abdominais.

VI — Relaxantes musculares e sistema nervoso central (SNC)

A) RM DE AÇÃO PERIFÉRICA — a) *Efeito excitante sobre o SNC* — A aplicação de dTBC experimentalmente em contacto com o SNC, desde que em concentração suficiente, provoca no animal convulsões de origem central (3, 42, 46, 82). O mesmo sucede com o K (28) e o F (42). O curare desenvolveria nos neurônios do SNC uma atividade semelhante à da Ac (42).

No homem a dTBC injetada por via venosa passa para o líquido céfalo-raquídeo (183). Há relatado caso de convulsões em esquizofrênico após a aplicação endovenosa de dTBC (183). A injeção de 2,5 mg de dTBC na veia umbelical de feto humano de 19 semanas, determinou espasmo tetânico dos reflexores dos membros até morte poucos minutos após (19). Em nosso Serviço tivemos um caso de contrações generalizadas, mais nos membros, que se acentuavam com a excitação do paciente, logo após a injeção venosa de K. Hower relata 4 casos de agitação após o emprêgo de C 10 (125); também com essa droga observamos caso de contrações intensas, principalmente do músculos dos membros superiores, logo após administração venosa de 3 mg de C 10, no início da anestesia.

Admitindo-se que tais casos tenham ocorrido por efeito desse relaxante sobre o SNC, a explicação seria por menor barreira hemoliquórica, conforme explicação dada ao primeiro caso, em que se tratava de SNC patológico (183).

Na realidade, parece que esse tipo de incidente é bastante raro.

b) *Efeito depressor sobre o SNC* — O I ou a dTBC no indivíduo em plena consciência, sem medicação alguma não produz efeito depressor (223, 245, 260, 261), o mesmo tendo sido observado em animais de laboratório com contrôle do E. E. G. (82, 175, 245, 256, 267). Observação idêntica foi feita com K (38), F, MC e C 10 (260, 261) no homem consciente, se bem que seja imputado ao F produzir sonolência (137). Para o C 10 há referência a leve efeito narcótico, que seria difícil de dissociar da paralisia motora, pela sensação de lassidão que esta produz (208).

Contudo existiria uma ação depressora do centro respiratório até apnéia pela injeção rápida na veia de dTBC (226). Tal de-

pressão seria precedida de curta fase de excitação respiratória (87). Outros interpretam êsse efeito depressor respiratório inicial em cães e gatos, com doses de um terço da paralítica, como consequência de ação primária nos músculos intercostais (168).

Com doses bastantes elevadas a dTBC e o I em gatos produzem depressão irreversível do SNC, temporariamente combatida pelo pentametileno-tetrazol (174).

Há ainda trabalhos que concluem por depressão do SNC pela dTBC venosa em cães anestesiados (120, 180). Em gatos a dTBC intravenosa produz um estado de curarização cerebral (188).

No homem há referências a uma provável ação depressora central e até analgésica periférica, mesmo com doses pequenas de 1 mg de dTBC ou Mc em Obstetrícia (121, 162), e em Oftalmologia (157), apenas com medicação pré-anestésica; e também a efeito central com anestesia cirúrgica (34, 70, 99). O C 10 teria esta ação no homem anestesiado (117).

Em animais de laboratório a dTBC apresentou efeito sinérgico com barbitúricos e éter (217).

No homem há ação depressora do SNC com dTBC, 362 I. S. e 436 I. S., antes de iniciada a anestesia geral; êsse efeito se manifesta muito depressa para poder ser atribuído a anoxia cerebral, como tem sido sustentado pela maioria dos autores (193).

No homem existem observações de que os RM fazem diminuir bastante a dose de anestésico, em proporção além de um simples efeito relaxante (65, 70, 85, 99, 161), ainda que experiências em mamíferos (214), e no próprio homem (106), mostrem que a dTBC não potencia a ação depressora central do pentotal.

Uma hipótese da ação potencializadora dos verdadeiros curares aponta um mecanismo periférico, por diminuição das combustões orgânicas e bloqueio dos gânglios simpáticos (159).

Sem pretendermos considerar os RM por nós empregados como anestésicos nem analgésicos, somos de opinião de que nas condições clínicas, com medicação pré-anestésica e anestesia, se processa uma potenciação dos depressores empregados. O fato é melhor observado nos casos de respiração controlada com apnéia por curarização, em que são necessárias quantidades mínimas de anestésico: ciclopropano até ao redor de 3 %, ou protóxido de azoto ao redor de 50 %. Esta concentração de protóxido pode ser de 25 % e até menos (50).

B) RM DE AÇÃO CENTRAL — *Mephesisin* — a ação relaxante desta droga faz-se através do SNC, estando o M classificado entre os depressores da medula (14).

No homem sua administração não produz alteração significativa da função cortical, controlada pelo E. E. G. (95, 249). Não produz nem sonolência (123), nem tem efeito analgésico central do tipo morfina (16).

Em camundongos tem efeito potenciador do pentobarbital (15), mas em coelhos e cobaias tal ação não foi observada com o pentotal (214).

Pode-se concluir que o M não age nas células corticais, mas impede a transmissão através das vias eferentes subcorticais (14). Age nas células internunciais (123), sendo particularmente mais vulneráveis as vias mais complexas multissinápticas do SNC (147).

E' interessante lembrar que esta droga tem efeito analgésico local, da mesma ordem da procaina, sem qualquer relação com a ação central, como possui também propriedades anti-bacterianas (14). Tal efeito analgésico não deve ser esquecido quando se empregar o M por via oral, principalmente no tétano, pois é possível que anule os reflexos de defesa do laringe (201).

VII — Relaxantes musculares e sistema nervoso autônomo (SNA)

Dos mais interessantes é o estudo das relações entre SNA e anestesia, mórmente quando se emprega um RM.

Em 1857 C. Bernard verificou que o curare bruto em grandes doses, pode suprimir o efeito inibidor da excitação elétrica da extremidade periférica do vago, localizando o ponto de ação da droga nos gânglios intracardíacos. Vulpian em 1864 observou o efeito bloqueador da midríase provocada pela excitação no pescoço do tronco simpático, mostrando ação depressora do curare nos gânglios simpáticos (116).

O curare bloqueia eletivamente as transmissões sinápticas, onde a Ac é o mediador, estando portanto excluídas apenas as terminações simpáticas pós-ganglionares (adrenérgicas) (116). O bloqueio das terminações pós-ganglionares parassimpáticas obtido com doses maiores de curare, é apenas parcial (116), sendo mesmo negado (101, 115). O curare produziria insensibilidade do órgão afetor à Ac (226), bloqueando as ações nicotínicas da Ac (101).

O estudo da ação produzida pelo I em várias funções influenciadas pelo SNA, em cães, mostrou que o efeito bloqueador sôbre o parassimpático se exerce com doses da ordem de 1,5 vezes maiores que as paralizantes musculares; sôbre o ortossimpático de 5 a 10 vezes maiores que essas doses paralizantes (115). E' portanto bastante grande a diferença entre as doses capazes de bloquear o para- e o ortossimpático. Se tal observação se aplicar ao homem dentro da mesma ordem de grandeza de doses, é provável que com alguma frequência, empregando-se quantidades maiores de curare do que aquelas para simples relaxação abdominal, se estabeleça um certo grau de menor tonus parassimpático. Um tal efeito vagolítico leva o organismo a um estado de melhor defesa contra a probabilidade de reflexos vagais, que possam surgir pela própria anestesia ou pela intervenção cirúrgica.

Com relação ao efeito da dTBC sobre os reflexos autônomos, ela exerceria proteção no homem contra a estimulação vagal, o reflexo do seio carotídeo; o do plexo celíaco e os pélvicos, em doses que produzem paralisia costal temporária (36). Reflexos do hilo pulmonar não foram observados em pacientes mantidos em anestesia com respiração controlada, em que a apnéia era mantida pelo RM (1). Uma ação protetora contra o choque foi evidenciada pela injeção de dTBC no seio carotídeo do cão (191).

A influência da dTBC no choque tem sido apontada como protetora, exercendo efeito benéfico e mesmo terapêutico (37, 94, 119, 134, 143, 165). Os RM sintéticos a este respeito seriam melhores, por terem menor efeito histamínico (165).

O F é apontado como tendo efeito vagolítico, mesmo nas simples doses relaxantes (135, 235), inibindo a queda da pressão arterial às trações (137). Na presença de pentotal o F faz com que o paciente tolere melhor uma cânula faríngea ou o éter (135), ou a intubação endotraqueal, sem ou com menos reflexos; nos casos em que se quer evitar a todo transe espasmos na indução, como nos hipertensos e nas craniotomias, parece que o RM de escolha é o F.

O C 10 teria algum efeito vagolítico (125). Temos a impressão porém, que a proteção às trações viscerais é menor do que com a dTBC. É bastante provável que o MC exerça proteção menor do que a dTBC. Com o K temos para nós que exerce um efeito benéfico nesse sentido, da mesma ordem da dTBC.

A experiência clínica mostra o melhor comportamento circulatório dos pacientes curarizados, com anestesia superficial, mesmo quando submetidos a intervenções altamente chocantes. Os resultados são melhores ainda quando são empregados doses apnéicas.

Dia a dia a literatura avoluma-se com a preferência por combinações anestésicas das quais fazem parte os RM, em casos de simpatectomia por hipertensão (49, 151, 272), na cirurgia intratorácica (1, 38-A, 85, 118, 119, 120, 154, 172, 199, 210, 250, 258, 275, 278) e do abdômem superior (120, 182, 242, 278). Nas intervenções sobre o reto, principalmente na amputação abdômino-perineal, bem como nas sobre as grandes articulações, mormente a coxo-femural, podem-se observar também as vantagens do emprêgo do RM.

A favor do estado circulatório mais favorável nos casos de respiração controlada com RM, há ainda a observação de que, quando ocorre hipotensão, a aplicação de pequenas doses de veritol (paredrinol, pholedrine ou pholetone), da ordem de 4-5 mg, por via venosa, produz reação satisfatória (235).

Ação muscarínica do curare — Laborit acha que os RM em pequenas doses, não paralisantes, que chama de "infralimiaries", produzem efeito muscarínico. Essa propriedade explicaria a ação terapêutica dessas drogas nessas doses: moléstias vasculares, dismenorria, certas dores neurovegetativas, etc. (160, 161).

E' possível que certos efeitos dos RM sôbre a circulação, intestinos, brônquios, sialorréia, etc., se produzam pelo menos em parte devido à ação sôbre o SNA.

VIII — Ação dos RM sôbre o aparelho circulatório e o sangue

a) *dTBC e I* — 1) *Efeito sôbre o coração* — As análises do E. C. G. no homem são concordantes no sentido de que o I (236) e a dTBC (106, 120, 260) não trazem alterações cardíacas, pelo menos significativas, com as doses clínicas.

Em animais há resultados idênticos (226), se bem que tenham sido verificadas em cães alterações semelhantes às do envenenamento pelo potássio (120).

A perfeita tolerância do coração à droga, mesmo em doses apnéicas, é confirmada pelo seu uso nas intervenções sôbre o coração e grandes vasos (192, 258); observamos êsse mesmo fato em nosso Serviço, inclusive em casos de ferimento do coração e pacientes com insuficiência cardíaca irreduzível, e submetidos a ligadura da veia cava. Parece também que os RM não alteram a incidência de alterações cardíacas pelo ciclopropano. Menor freqüência e menor gravidade de tais alterações que se possam observar, devem ser devidas à menor concentração do analgésico que se administra com os RM.

2) *Efeito sôbre a pressão arterial* — A injeção rápida de grandes doses de I (52) ou de dTBC (10, 113) em cães traz queda da pressão arterial. A hipotensão experimentalmente obtida com a dTBC se atenua com a repetição de doses, apresentando a droga certas propriedades de taquifilaxia; no coelho pode-se observar até hipertensão (116).

No homem, às vezes, há queda transitória com a injeção rápida de tais doses (54, 120) ou com doses apnéicas (1). Tal queda é negada por outros (106). E' certo que se ocasionalmente surge alguma queda da pressão arterial, é de tal ordem que não apresenta interêsse clínico maior. O emprêgo da dTBC em chocados por traumatismo, hemorragia, obstrução intestinal, tem-se revelado benéfico, desde que se tenha o cuidado de empregar doses menores, dada a maior sensibilidade de tais casos, em que a relaxação muscular é geralmente obtida com quantidades bem inferiores às comuns.

3) *Injeção intra-arterial* — A dTBC por via intra-arterial no cão traz queda da P. A. e vasodilatação no território correspondente (200), tendo ação de verdadeira gangliectomia química mesmo no homem (80). A injeção intra-arterial de 15 mg de dTBC no homem produz reação histamínica constante e de certa impor-

tância, ação eletiva sobre os músculos irrigados, com ação geral muito menos intensa que por via venosa, sendo porém a vasodilatação desprovida de importância clínica (238).

4) *Sangramento* — Tem sido afirmado que a dTBC aumenta o sangramento (64, 198), daí a contra-indicação de seu emprego em cirurgia em certos territórios que habitualmente apresentam durante a intervenção maior hemorragia, como sucede na amputação do reto (198). Esse maior sangramento é contestado (216). Mas, ainda que exista, a melhor reatividade circulatória com RM traz, relativamente, pouco prejuízo para o paciente, facilmente compensado com transfusão. Na realidade parece que um provável maior sangramento é devido antes às melhores condições circulatórias, em comparação por exemplo com a raquianestesia (266).

5) *Velocidade circulatória* — Trabalhos experimentais em cães mostraram um nítido retardamento da circulação pela dTBC, que é tanto maior quanto maior a dose empregada (115). É provável que o mesmo sucede com outros RM.

6) *Hemoconcentração* — No homem já foi observada esplenoc contração e hiperglobulia, de caráter duradouro, com a dTBC (98).

É admissível que no homem também ocorra retardamento circulatório; este, associado com a hiperglobulia, são fatores a considerar na explicação da cianose que ocorre por vezes quando utilizamos RM em doses maiores, como na respiração controlada, principalmente com protóxido, mesmo na presença de oxigênio acima de 30 %.

No cão foi observada cianose com o emprego de grandes doses de I, não afastada pela respiração artificial (52).

b) *M. curare* — Clínicamente não foram observados efeitos cardiovasculares (251, 252, 260, 261, 275). Mesmo com grandes doses, próximas à apnéia total, não observamos alterações significativas da pressão arterial.

Em cães e gatos os efeitos sobre a pressão arterial não foram uniformes (253).

c) *Kondrocurare* — Não produz alterações do E. C. G. no homem nas doses clínicas (38) e nem hipotensão (38, 114). Tivemos ocasião de injetar por via venosa 27 cm³ ou sejam 71,5 mg, dose essa 8 vezes maior que a dose média capaz de produzir relaxação abdominal, em 60 minutos; observamos apenas queda da P. A. de 130 x 80 para 100 x 70, mantendo-se o pulso ao redor do normal, 80; não houve complicações imediatas nem tardias.

d) *Flaxedil* — Clínicamente não traz alterações circulatórias, pelo menos significativas; determina, às vezes, pequena elevação do

pulso (137, 163, 259). A injeção arterial no cão (200) e no homem (238) não provoca alterações, nem mesmo reações histamínicas.

e) *Decametônio* — Tem sido relatado que não altera as condições circulatórias, pelo menos de modo importante (117, 125, 208, 260, 261). Contudo já foi observada hipotensão mesmo com doses pequenas (141). Observamos que com esse RM freqüentemente há oscilação da pressão arterial e do pulso, nas doses clínicas.

O sangramento seria menor com o C 10 do que com a dTBC (207). Foi notada também vasoconstrição transitória do leito ungueal (208).

f) 362 I. S. (193, 262) e o 436 I. S. (193) — Não trazem alterações do aparelho circulatório.

g) *Mephenesin* — Empregado sem anestesia produziu efeito depressor circulatório, a ponto de diminuir a eficiência da contração cardíaca de quase a metade (155). Há descrito um caso de falência simultânea da respiração e da circulação, de origem central (142). Também pode determinar bloqueio parcial do coração (59). É capaz de produzir queda da pressão arterial, mais acentuada nos indivíduos idosos (173).

O M não aumenta o sangramento (187).

A injeção intra-arterial desse RM, aplicada acidentalmente, levou à gangrena do antebraço e da mão (206).

Trombose venosa — É uma complicação que ocorre com o emprego do M, não havendo uniformidade de opinião a respeito da freqüência e da causa do processo (75, 103, 108, 197, 249).

Hemólise — Vários autores verificaram que o M tem propriedade hemolisante in vitro (224) e in vivo (224, 274), havendo ocasionalmente hemoglobinúria (95, 257), mesmo por via oral (16, 79). Segundo alguns autores a hemólise seria produzida pelo solvente: etanol, propileno-glicol (79, 122, 273).

Tais propriedades e o fato de não apresentar reais vantagens sobre os outros RM, tornam seu uso não recomendável em anestesia (110). O valor e a segurança desse RM ainda estão para ser estabelecidos em anestesia (232), sendo seu uso restrito hoje praticamente à neurologia, em concentrações menores, e menos perigosas.

IX — Relaxantes musculares. Libertação de histamina. Broncoespasmo. Laringoespasmo.

Em 1935 West descreveu a ocorrência de broncoespasmo em cães e no homem com certas preparações de curare (232); o fato

foi confirmado posteriormente, ao lado também de laringoespasmó, com I e dTBC (52, 63, 67, 157). Em 1939 Alam et al. (2) mostraram que o curare é capaz de promover libertação de histamina dos músculos esqueléticos, fato confirmado depois (244); a histamina na corrente sanguínea determinaria o broncoespasmó (2). A dTBC aplicada sob a pele ou por via arterial provoca reações cutâneas semelhantes às da histamina (55, 125, 238). As reações apontadas podem ser inibidas pela piribenzamina, um anti-histamínico, sendo que a injeção intramuscular traz no homem estimulação moderada da secreção gástrica; a injeção venosa não desencadeia efeito significativo (112); daí contraindicação para a via intramuscular (232). A dTBC segundo MacIntosh liberta também heparina (207, 208).

Além do broncoespasmó, a libertação de histamina seria responsável ainda por certas manifestações clínicas que podem ser observadas com o uso de dTBC: hipotensão, cefaléia, urticária, laringoespasmó (113).

O I provoca espasmó brônquico com maior freqüência nos indivíduos não anestesiados ou com anestesia local (271). A mesma observação foi feita para os curares em geral, em pacientes não anestesiados ou com anestesia superficial, sendo que a incidência de broncoespasmó deve ser maior do que se tem notícia (117).

Na ocorrência de broncoespasmó doses adicionais de I combatem-no (63). Por outro lado a dTBC teria efeito preventivo contra o espasmó da glote (243), e mesmo efeito curativo das crises de asma brônquica, em pequenas doses (97).

O broncoespasmó poderia também ter por origem um estado de vagotonia determinado pelo curare (72, 133).

Já assinalamos que os curares em doses infralimíares teriam efeito muscarínico. Conforme a dose e a sensibilidade individual poderia haver produção de broncoespasmó por tal mecanismo, além da libertação de histamina. Já assinalamos também que em doses maiores possuem efeito vagolítico, que até certo ponto explicaria a ação curativa de doses adicionais.

MC — E' tido como capaz de libertar menos histamina e produzir menos broncoespasmó que a dTBC (54, 251). Não observamos broncoespasmó com êsse RM.

F — Não produziria libertação de histamina (135, 137, 163) ou libertaria em quantidade menor que a dTBC, de 1/2 ou 1/3 (200). Não observamos broncoespasmó com o F.

K — Não foram notados fenômenos secundários imputáveis a libertação de histamina com o K (28, 38). Em nossa experiência nunca observamos tais alterações com o K.

362 I. S. e 436 I. S. — Não desencadeiam ação histamínica (193, 262).

C 10 — Êste relaxante liberta menos histamina e menos heparina que a dTBC, não tendo sido notados clinicamente fenômenos histaminóides com o mesmo (117, 125, 207, 208, 260, 261); tais alterações parece que de fato são menos freqüentes, havendo porém referência a um caso de broncoespasmo (136).

M — O mephenesin não produz tais efeitos (14, 152, 187).

Procaina no tratamento e prevenção do broncoespasmo — Dentre as múltiplas indicações da procaina endovenosa, lembraremos o seu uso para prevenir e tratar o espasmo brônquico produzido pelos RM; agiria então pela sua ação anti-estamínica e anti-Ac (164). Contudo não devemos esquecer que a procaina também tem ação ao nível da sinapse neuro-muscular (232), a ponto de experimentalmente determinar até paralisia do diafragma (6). É provável que nas doses e condições clínicas, não haja qualquer inter-ação procaina-RM, mas existe a probabilidade; o assunto ainda não está suficientemente estudado.

Anti-histamínico e RM — A administração de anti-histamínicos com RM justifica-se plenamente baseada nos seguintes fatos: a) ação protetora dessas drogas contra possível desprendimento de histamina, reduzindo assim os efeitos colaterais do RM (221); b) a histamina é considerada como provável mediador químico de certos tipos de dor (45, 276), exercendo os anti-histamínicos efeito analgésico (161) e potenciador de analgésicos gerais (161, 276); c) os anti-histamínicos exercem ação depressora sobre o SNC, com efeito sedativo e mesmo hipnótico (88); d) a potencialização anestésica que se obtém estaria sob a dependência da associação RM-anti-histamínico (276); e) os anti-histamínicos possuem ação atropínica (88).

Com o uso de anti-histamínico seriam evitados e combatidos além do espasmo brônquico, a hipersecreção e o maior sangramento capilar (221).

A ação de tais drogas com a finalidade de efeito anti-choque da dTBC, em cães, seria limitada, pois manifesta-se apenas sob certas condições (10).

Tivemos ocasião de empregar um anti-histamínico, o 3277 R. P. (Phenergan), na medicação pré-anestésica, observando que a quantidade de anestésico torna-se absolutamente insignificante e a anestesia mais suave.

X — Relaxantes musculares e tracto digestivo

1) *Intestino* — Um dos pontos mais discutidos dos efeitos dos RM é a ação sobre o intestino.

A *dTBC*, pelo estudo radiológico do peristaltismo dos *colons*, produz no homem não anestesiado uma ação hipercinética em doses de 6-9 mg no músculo, não constante e transitória; a observação foi feita em indivíduos com intestino normal e anormal (73). No que se refere ao *intestino delgado*: no homem anestesiado foi notada inabilidade intestinal, e no cão perda do tonus e do peristaltismo, efeito êste afastado pela morfina e pelo ciclopropano (63, 113). Essa queda do tonus no cão, às vezes, é seguida de hipertonia e hiperperistaltismo, algumas vezes de longa duração; o efeito far-se-ia diretamente sôbre a fibra lisa ou através da inervação intrínseca (93). Nesse animal a queda do tonus tem sido observada por outros (52), havendo referências a um efeito oposto, hipercontratilidade (223); ou ainda o hiperperistaltismo ou nenhuma alteração (74). Em uma alça isolada do cão há estimulação transitória (82).

No homem o estado de contração durante a operação tem sido notado (106, 209), não sendo a intervenção perturbada pelas alças intestinais (67).

A importância clínica é óbvia, pois um estado de distensão de alças intestinais prejudica sobremodo o silêncio abdominal. Na prática, com medicação pré-anestésica, e anestésico, há com a *dTBC* um estado intestinal que facilita bastante a operação, hiperperistaltismo e hipertonia na maioria das vezes.

Há referência ao perigo de íleo pós-operatório imputável à *dTBC* (71), que porém é negado (106). Temos a impressão de que com o emprêgo de RM a incidência de íleo é até menor, certamente por melhores condições operatórias e menor traumatismo.

No cão foi observada hemorragia intestinal com grandes doses de I (52).

M. curare — Não produz alterações do intestino no cão (253). Com êste RM observamos que as alças intestinais mantêm-se distendidas, prejudicando com certa freqüência o silêncio abdominal, mesmo com doses próximas da apnéia.

Flaxedil — Não tem ação sôbre o intestino no homem (137). Sôbre o intestino isolado do coelho em doses relativamente grandes estimula-o ligeiramente, ou não age (200). Clínicamente constatamos que se as alças não se mostram contraídas como com a *dTBC*, não se apresentam distendidas, de tal modo que não há prejuízo para o silêncio abdominal.

Kondrocurare — Êste RM provê um bom estado das alças para a cirurgia, parecendo que também contrai o intestino durante a anestesia, talvez não tanto quanto a *dTBC*.

Decametônio — Não produz íleo pós-operatório (125), ou a sua incidência é menor que a usual sem RM (207). Notamos com o emprêgo do C 10 que as alças mantêm-se distendidas, mesmo com doses apnéicas, perturbando com freqüência a intervenção.

Mephenesin — No homem anestesiado não traz alteração do tonus ou produz ligeira hipotonia (185, 190), sucedendo o mesmo no intestino isolado do coelho (14).

2) Sobre o *estômago* o curare exerce depressão do tonus (13).

3) Sobre o *esfíncter anal* mesmo em doses pequenas os RM produzem relaxação: dTBC e MC (121), F (137), I (222), M (187) e K.

4) Sobre as *vias biliares*: o curare diminuiria a pressão, daí contraindicação ao seu emprêgo quando se pretender realizar a manometria (237). Contudo em trabalho de nosso Serviço e de cirurgiões de nosso Hospital, foi constatado que com respiração controlada e apnéia por RM (dTBC) não há alteração da pressão das vias biliares (20).

XI — Relaxantes musculares e olhos

Além da ação sobre a musculatura extrínseca dos olhos, têm sido notados alguns outros efeitos: com dTBC foi observada diminuição da tensão intra-ocular, em média de 3 mm Hg, sendo porém muito pequeno seu efeito sobre o glaucoma (157). Outros observadores constataram que é insignificante a alteração dessa tensão, bem como no exoftalmo, com dTBC, MC e C 10 em homem consciente (260). Há alguma paralisia residual dos músculos oculares após o uso de dTBC, que dura alguns dias e desaparece completamente (126). O C 10 em dose suficiente para depressão respiratória traz midríase no homem (141).

XII — Relaxantes musculares e secreção salivar

O aumento da secreção salivar é um fato comum no emprêgo de RM, umas vezes mais, outras menos, e mais freqüentemente de grau desprezível. Chega-se a ficar na dúvida se a secreção correu por conta do anestésico, da técnica de anestesia ou mesmo até se houve aumento. Além disso há também a interferência da medicação pré-anestésica. Há contudo um tipo de secreção que parece ser típica do emprêgo do RM: trata-se da saliva altamente viscosa, algumas vezes difícil de ser aspirada, mas que também pode surgir na ausência de RM. Com todos os RM por nós empregados surgiu salivação, e confessamos ser difícil nas condições clínicas dizer qual produz salivação em maior quantidade e com maior freqüência; é provável que seja a dTBC e o I.

Com I há salivação aumentada (133, 270), que será maior sem anestésico ou com anestesia local (262). Com dTBC, também no homem, tem sido referida tal sialorréia abundante (18, 85, 116, 152, 153, 262, 266). A secreção seria maior com os curares naturais (181). Com o K a salivação é fenômeno constante em cães (28).

O F não produz sialorréia abundante, a não ser quando a regressão é acelerada pela coramina (137). A ocorrência é explicada pelo fato de que a coramina provoca no cão e no rato salivação intensa (56). No cão o F traz secreção muito aumentada (86), o mesmo sucedendo no homem na prevenção dos acidentes eletrochoques (18).

O C 10 no homem não traz maior secreção, sendo mesmo talvez menor que o normal em indivíduos conscientes (208), ou determinaria sialorréia pouco abundante durante anestesia (136).

Com o 362 I. S. a salivação é da mesma ordem da dTBC (262).

O M não aumenta a sialorréia no homem (186), mas em grandes doses tem esse efeito em coelhos e gatos (14).

XIII — Relaxantes musculares e função renal e hepática

O volume urinário apresenta-se diminuído com o uso de dTBC em doses moderadas e grandes (23, 226) havendo diminuição do efeito dos diuréticos (232), além da urina ser de baixa densidade (226). Tais efeitos podem correr por conta de libertação aumentada de hormônio anti-diurético da neurohipófise (232).

A dTBC no cão em doses 20 vezes superiores à apnéica leva a grave lesão renal, até mesmo à nefrose de eliminação, não observadas com F, C 10 e 362 I. S. (170).

O MC mesmo em uso prolongado em coelho não leva à lesão dos rins e outros órgãos vitais (253).

Quanto ao M produz uma ação anti-diurética transitória (14). Seu emprêgo por via venosa oferece o perigo de bloqueio dos túbulos renais por cristais de hematina ácida, formada pela hemoglobina devido à hemólise, com urina ácida (224). Há casos referidos de anúria fatal (75, 127, 128).

Com o uso de diferentes RM em nosso Serviço não tivemos ocasião de observar qualquer complicação aparente para o lado da função renal ou hepática, mesmo nos casos de respiração controlada com RM em doses apnéicas por várias horas, e em pacientes já portadores de insuficiência renal ou hepática. Não usamos o M.

XIV — Relaxantes musculares. Alterações metabólicas e enzimáticas

Os estudos acêrca do tópico acima são ainda escassos. Há trabalhos mais antigos, mas realizados com curares impuros.

A dTBC não determina hiperglicemia, nem perturbações glicêmicas em diabéticos (66, 106). Foram observadas experimentalmente várias alterações orgânicas com o emprêgo de grandes quantidades de curare: hiperglicemia, modificações das frações protéicas, da taxa de amônia, dos aminoácidos plasmáticos, do cloro sanguíneo, da reserva alcalina e de algumas enzimas, com diminuição constante

da temperatura interna (23). Parece haver aumento do poder amilásico do sangue pela curarização intensa e prolongada com dTBC e F, em cães (24). Experimentalmente a dTBC não possui efeito essencial sobre oito sistemas enzimáticos: oxidase succínica, D-amino-ácido oxidase, urinase, colinesterase verdadeira, oxidase málica, oxidase láctica, fumarase e ATPase, representando um total de 14 enzimas (144).

O M não altera a glicemia nem a uremia do coelho (14).

Com os RM a abolição do tonus muscular tornaria menores as combustões orgânicas, diminuindo o metabolismo basal, e facilitando ou potencializando a ação dos anestésicos (159).

XV — Relaxantes musculares: distribuição, destruição, eliminação.

A êste propósito são particularmente interessantes os resultados apresentados por Mahfouz (183): coelhos mortos após 10 minutos de injeção venosa de 1,17 mg/Kg de dTBC apresentavam em média atividade curariforme nos músculos estriados de 41 % nos rins de 8,9 %, no fígado de 3,1 % e no encéfalo de 0,41 % da dose injetada, mostrando assim a grande fixação da droga ao nível dos músculos estriados. A quantidade ao nível do encéfalo é pois mínima e do fígado bastante pequena, relativamente aos músculos. No homem êsse mesmo autor estudou o nível plasmático após a injeção de 0,2 mg/Kg, de dTBC observando que depois de 3 minutos a atividade curariforme do plasma era equivalente a 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, havendo nesse momento paralisia muscular cirúrgica; com 15 minutos de injeção encontrou equivalente a 2,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, quando os músculos já começavam a recuperar seu tonus; com 30 minutos o equivalente era de 1,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, sendo então aparente a recuperação. No líquido céfalo-raquídeo, após 33 minutos dessa injeção, o equivalente era de 2,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, portanto muito superior do que 3 minutos antes do plasma. Observou ainda que a dTBC não penetra nas hemácias (183).

De seus resultados êsse autor conclui que o fígado não é, provavelmente, o local de inativação máxima, e que alguma destruição ocorreria nos músculos estriados. Constatou que a dTBC é em grande parte eliminada pela urina, processando-se tal eliminação ainda após 4 horas. No homem e no gato constatou eliminação também pela saliva e pelo suco gástrico (183).

Outros autores consideram que o fígado e os rins têm papel importante na desintoxicação da dTBC (17, 149, 264). Contudo não há sensibilidade aumentada à dTBC em ratos nefrectomizados e parcialmente hepatectomizados (82), e nesse mesmo animal sua eliminação e desintoxicação pelo fígado e rins são menores comparadas com a eliminação total (263). Parece possível que a droga seja extensamente destruída pelos tecidos, e que moléstias hepáticas e renais não sejam contraindicação para seu uso (232, 264).

A eliminação do F (200), K (28), MC (253) e C 10 (207) faz-se em grande parte pela urina. Com o K a eliminação faz-se no rato totalmente pela urina em 24 horas (28).

Há relatado um caso em que foi empregado F, seguindo-se paralisia muito prolongada, em paciente portador de lesão renal grave com sintomas sugestivos de encefalopatia hipertensiva (83). Em outro caso, cujo RM não é especificado, surgiu broncoespasmo, estando o acidente relacionado com a existência de insuficiência renal e hepática concomitantes (171).

Em pacientes com insuficiência hepática e renal, até anúria tóxica, não constatamos maior efeito de RM (dTBC, I. F. e K), que pudesse ser surpreendido clinicamente.

Mephenesin — E' rapidamente transformado em um composto inativo no organismo (14). No homem apenas uma quantidade mínima ou nada é excretada pela urina sem alteração (229). No cão no máximo 2 % são excretados pela urina sob forma livre, e 32-42 % sob forma conjugada (280). O metabólito eliminado em maior propagação pela urina é o b-(o-toxoli)-ácido láctico (14).

O M é largamente distribuído pelo organismo, aproximadamente de acordo com o conteúdo de água em cada tecido, exceção notável feita para encéfalo, em que a relação de quantidade de droga em tecido/plasma é 2, em média (14).

Em cães a concentração de 5 mg % no sangue corresponde à paralisia flácida (280). No líquido céfalo-raquídeo e saliva a concentração é menor que no plasma (195, 196, 231). O armazenamento nos tecidos sob forma de ésteres de ácidos graxos não é apreciável (229).

Os mecanismos de desintoxicação do M seriam duplos: a) síntese com ácido glicurônico no fígado, sendo êsse o processo mais importante nas doses comuns; b) eliminação pelos rins, que seria o meio mais utilizado nas doses maiores (100).

XVI — Relaxantes musculares em Obstetrícia

No início do emprêgo dos RM em clínica, o seu uso no parto normal e operatório era uma interrogação, que hoje se vai desfazendo. Temia-se a probabilidade de algum efeito maléfico sobre o organismo materno alterado na gravidez, ou de ação sobre o útero e o mecanismo do parto, como também, e certamente mais, pela possível depressão sobre o nascituro. A literatura avoluma-se cada vez mais com publicações sobre o emprêgo de RM em Obstetrícia.

1) *Ação dos RM sobre o organismo materno em geral* — Não têm sido assinalados efeitos prejudiciais, apesar das alterações orgânicas próprias da gravidez, com I ou dTBC (218, 220, 271), F (137), MC (121), K (25) e C 10 (78, 207). Não foram obser-

vadas alterações metabólicas ou bioquímicas, mesmo em diabéticas e toxêmicas (66). A mesma observação foi feita com M, incluindo cardíacas e toxêmicas (187).

Não são contra-indicações, como na raquianestesia, a anemia, a hemorragia, a hipotensão (66, 271), e as complicações pós-operatórias são em menor número (66, 121, 218, 251, 266).

Na eclampsia estariam indicados os RM (dTBC, F, M) como tratamento sintomático e mesmo patogênico; no tratamento da flebite produziriam bons resultados em doses infralimiáres (270).

2) *Ação dos RM sobre o útero* — a) Com pequenas doses, infralimiáres, 1-2 mg de dTBC ou de MC, não há aumento das contrações rítmicas senão raramente; a musculatura abdominal conserva função ainda capaz de ajudar o trabalho de parto; produz-se relaxamento do períneo, que não deve ser esquecido no momento da expulsão (121); o controle do períneo após 6 semanas mostrou que estava isento de alterações (148). Segundo outros, mesmo com essas doses há aumento da contratilidade rítmica do útero, sem modificação do tonus; ao mesmo tempo o colo apresenta hipertonia, o que conduz à contra-indicação de seu uso no período de dilatação (162). Com essa dose foi observada elevação do limiar da dor (121, 162). Os RM aplicados em pequenas quantidades foram empregados no parto normal e em fórceps, principalmente (121, 162).

O emprego de RM em obstetrícia em doses não curarizantes aumentaria o número de partos normais; o seu uso porém deve ser controlado pelo obstetra, pois há casos em que está contra-indicado, porquanto não corrige uma desproporção céfalo-pélvica, distócia cervical ou más posições, cujas correções no entanto pode facilitar (121).

b) Em doses relaxantes, às vezes, há um estado tônico do útero, que logo diminui e não perturba a extração do feto (66, 218). A contração é boa (67) e por isso não se deve empregar RM para versão externa (266). Por outro lado a hemorragia parece não ser maior do que a normal sem anestesia e sem RM, ou não há alteração prejudicial (63, 67). Tais doses relaxantes têm sido empregadas principalmente em cesáreas.

O C 10 não altera as contrações do músculo uterino (207, 240), estando indicado mesmo na versão externa (207); parece que esse RM não aumenta o sangramento (240).

3) *Ação dos RM sobre o feto* — Na espécie humana os RM parecem não produzir efeito sobre o feto após a cesárea, parecendo que não atravessam a barreira placentária, ou se o fazem é muito lentamente. Foram empregados I ou dTBC (66, 104, 148, 162, 218, 220, 266), F (137, 162), M (162, 187) e K (25). Todavia já foi observada depressão fetal, se bem que pequena, com I (271) e dTBC

(78). A dificuldade dos RM atravessarem a placenta estaria, pelo menos em parte, relacionada ao fato de que os curares fixam-se rapidamente nas sinapses neuro-musculares maternas, sobrando apenas pequena quantidade em circulação (220). Na realidade, está demonstrado experimentalmente, que, doses várias vezes múltiplas da paralisante são fixadas após alguns ciclos circulatórios (121, 230).

O C 10 apesar do tamanho relativamente pequeno de sua molécula, não produz alteração no feto (207). Porém já foram observados nascituros mais flácidos e respirando com maior dificuldade após o emprêgo de C 10 em cesáreas (78).

No cão a placenta funciona como barreira para a dTBC da mãe para o feto (120). Em coelhos e cobaias a barreira placentária impede a passagem da dTBC do organismo materno para o feto, mas não em sentido oposto (33), ao passo que para o C 10 a barreira funciona nos dois sentidos (283).

Atualmente o emprêgo de anestésias com RM já vem sendo preferido por alguns (66, 220).

Apesar de se admitir que, se há algum efeito dos RM sobre o feto, êle deva ser mínimo, recomenda-se que nas cesáreas a extração seja procedida com rapidez quando se empregar tais substâncias (66, 218, 220).

XVII — Relaxantes musculares: doses, potência comparativa.

Padronização de medida — Nunziata, 1947 (205) chamou a atenção para a necessidade do anestesista saber o que é unidade e o que é miligrama em curare, para que seja pôsto fim à confusão entre os dois têrmos. Nieto, 1947 (202) lembra a conveniência de se estabelecer um padrão ou medida internacional para os RM. Dos RM empregado em clínica, apenas o I é referido comercialmente em unidades, correspondendo a uma concentração de 20 U H. D. por cm^3 , equivalentes a 3 mg de dTBC. Dado que êsse RM está praticamente em desuso, e que tôdas as outras preparações clínicas de RM são constituídas por drogas puras e de composição química definida, e apresentadas em mg/cm^3 , não vemos mais necessidade de nos referirmos a unidades. A adoção da medida em peso é muito mais exata e evitará sempre possíveis enganos. Usaremos no presente Relatório a medida mg, ao nos referirmos às doses de RM.

Necessidade de observações humanas — E' grande a variação de potência de um RM para diferentes espécies animais, e de um RM para outro na mesma espécie (261). Não há teste animal satisfatório em que a potência e os efeitos musculares de um RM, sejam suficientemente semelhantes aos produzidos no homem, para permitir conclusões seguras quanto ao seu emprêgo terapêutico (261).

Neste capítulo sobre doses deixaremos inteiramente de lado as observações realizadas em animais de laboratório, encarando apenas os resultados obtidos no homem.

Existem pesquisas em indivíduos voluntários, aos quais foi aplicado apenas o RM, sem nem mesmo sequer medicação pré-anestésica (200, 259, 260, 261), e outras em pacientes anestesiados e portanto nas condições clínicas habituais (69, 124, 200). Os resultados diferem um pouco sob certos aspectos. Não há dúvida que as condições são outras, havendo no segundo caso interferência de outras drogas, desde a medicação pré-anestésica.

Variação de doses no homem — No próprio homem para um mesmo RM há certa variabilidade de doses de um indivíduo para outro, capazes de produzir um mesmo efeito. Nenhum dos índices: idade, peso, sexo, altura, serve para prever uma determinada dose qual efeito produzirá (163). A mulher é mais sensível em linhas gerais que o homem (248), e os indivíduos com grandes massas musculares mais resistentes, sendo mais importante esse dado que o peso (248).

Naturalmente os extremos de idade e estado geral servem de índices, mas para doses também extremas, não sendo possível estabelecer uma escala de doses para tais casos. Aqui o que mais influi é a experiência do anestesista. Para o MC a superfície corpórea foi apresentada como índice seguro (69). Na realidade a melhor diretriz para a dosagem de RM são os efeitos da primeira dose.

As variações de sensibilidade aos RM foram notadas tanto no homem consciente (260), como, e com muito maior freqüência, no paciente anestesiado (153, 210, 248, 272). Existem casos de indivíduos muito sensíveis (260) e de outros muito resistentes (254) aos RM.

A variabilidade de doses no homem entre 20 e 55 anos mais ou menos, contudo, habitualmente não alcança índices elevados, havendo uma dose média que serve de guia para o emprêgo dos RM com segurança relativa. Tal dose média varia de um para outro RM.

Além dos fatores acima, lembraremos também a importância do agente anestésico, principalmente do éter para os curares.

No quadro incluso são comparados os efeitos musculares dos diferentes RM mais empregados em clínica atualmente. Reproduzimos os dados de Unna et al., 1950 (261) obtidos em indivíduos não anestesiados, comparando com resultados obtidos por nós em pacientes anestesiados. Empregamos anestesia ao redor do primeiro plano com ciclo, em pacientes acima de 20 e abaixo de 55 anos de idade; estado geral bom; medicação pré-anestésica com morfina-atropina; intervenções sobre o abdomen alto. Nos casos de apnéia, anestesia acima da margem superior do primeiro plano, com N20 principalmente, a 60-77 %; em nenhum caso éter. Apresentamos também as doses capazes de levar o paciente à apnéia ou à grande depressão respiratória, quase apnéia.

Quadro comparativo de potência de diferentes RM

HOMEM CONSCIENTE <i>Unna et al., 1950 (261)</i>				PACIENTES ANESTESIADOS <i>Bairão, G. S., 1951</i>				
RM	G.D.95 (1) mg	Duração min.	Diminuição capacidade vital %	Relaxamento abdominal mg	Duração min.	Apnéia mg	Duração min.	Observações
dTBC	9,45	26,8	31,3	8,11 12,40	33,0 37,8	14,66 17,6	25,7 24,6	2 produtos dife- rentes (6)
MC	3,98 (2)	22,2	16,2	I: 3,43 (4) Cl: 3,30 (5)	34,5 37,57	6,0 —	70 —	sem apnéia total (7)
F	48,53	18,8	19,9	59,28	44,16	95	55	sem apnéia total (7)
C 10 (3)	2,24	20,1	61,0	3,0	20	3,0	13	apnéia
K	—	—	—	8,6	36,34	15	22,5	sem apnéia total (7)

(1) G.D.95: perda de 95 % da força de prensão, correspondendo a relaxamento abdominal mínimo para cirurgia. (2) MC iodeto. (3) No homem não anestesiado foi empregado o brometo e no anestesiado o iodeto de C10. (4) MC iodeto e (5) cloreto. (6) Cl. dTBC de dois laboratórios igualmente idôneos. (7) Depressão respiratória intensa, mas sem paralisia total do diafragma como foi obtida para o C10 e a dTBC.

dTBC — As doses relaxantes para cirurgia abdominal estão ao redor de 10 mg, com uma duração de 25 a 35 minutos. É interessante assinalar que tivemos ocasião de empregar *dTBC* de vários laboratórios, obtendo a impressão clínica de que havia por vezes diferença notável de potência. Um estudo comparativo de 2 produtos comerciais nesse sentido, mostrou que a potência podia variar até de um terço, como vemos no quadro, sendo ambos de laboratórios igualmente idôneos.

MC — As doses eficientes parecem estar entre 3-4 mg, com duração de 35-40 minutos, sendo menor esse tempo no indivíduo não anestesiado. Outros dão resultados de 2-5 mg (251). Há pequena diferença de potência a favor do cloreto, já relatada na literatura e explicada pelo maior peso do ion iodeto (69, 124). Esse RM, como a *dTBC*, também é potencializado pelo éter (54).

F — Produz bom relaxamento ao redor de 50-60 mg, durando no indivíduo anestesiado 40-45 minutos; no indivíduo consciente o resultado foi bem diverso, com duração de menos da metade. Outros, mesmo com anestesia dão duração de 25 minutos (246). Tem sido recomendada a dose de 1 mg/kg, ou de 40-80 mg para obter bom relaxamento, sendo também potencializado pelo éter (137, 163, 200).

K — A sua potência é semelhante à *dTBC* mais potente por nós empregada, produzindo bom relaxamento com 8-9 mg. Com relação ao *I* sua potência é equivalente volume a volume (114).

C 10 — A dose relaxante no indivíduo anestesiado é pouco superior à do não anestesiado, sendo idêntica a duração: 3 mg no primeiro caso e 2,24 mg no segundo, com duração de 20 minutos.

A dose recomendada tem sido: 4 mg durante 25 minutos (78); 3-5 mg ou 1 mg/15 kg (125); 2-4 mg, com um total de 20 mg em 5 horas (117). Cada mg corresponderia a 5 mg de *dTBC* (117, 207), sendo que outros acham que é a 3 mg (136).

Pode ser empregado com éter ser maiores cuidados, pois esse anestésico não potencia sua propriedade relaxante (125, 207). Já foi mesmo referido até possível ligeiro antagonismo do éter sobre o *C 10* no gato (21).

Esse RM em dose não muito superior à apnéica, é capaz de provocar paralisia do segmento posterior, paralisia essa irreversível ou de grande duração, no cão (193).

Além disso seu efeito relaxante pode terminar abruptamente, e não de modo progressivo como sucede com outros RM (125, 150); observamos tal fato mesmo em pacientes em apnéia.

Mephenesin — A dose recomendada é de 0,5-2,0 g ou sejam 7-28 mg/kg (183). É potencializado pelo éter (84).

362 I. S. — Utilizado em solução a 1 %. Na dose de 20-30 mg produz relaxamento, e na de 40-60 mg em 5 segundos leva à apnéia; a respiração volta após 1 minuto e em 2 minutos todos os músculos voltam a funcionar; foram empregados até 140 mg sem efeitos prejudiciais; é também potencializado pelo éter (193,262).

436 I. S. — E' mais potente que a dTBC, correspondendo 1 mg a 1,5 mg de dTBC em potência e duração de efeito; o relaxamento inicia-se após 6-10 segundos de injeção venosa; é bastante potencializado pelo éter (193).

Efeitos de doses sucessivas — Tem sido constatado que as doses ulteriores de dTBC são menores que as anteriores, para produzir o mesmo efeito, mostrando assim um efeito cumulativo da droga (209, 215, 218, 259, 261). O mesmo acontece com o MC (215, 251, 252, 259, 261), K (114) e F (85, 259, 261).

Pelo contrário o C 10 não possui tal efeito cumulativo (78, 125), sendo mesmo dotado da propriedade de taquifilaxia no homem (141, 215, 261), fenômeno êsse não observado em animais com êsse RM (141).

Combinação de diferentes relaxantes musculares — Empregamos em anestésias, após um ou outro, combinações de dois dos seguintes RM: dTBC, K, F, MC. Não constatamos qualquer efeito deletério aparente, mas apenas sinergismo de um para outro.

Quanto ao C 10: a administração de dTBC antes dêsse RM abole quase completamente o seu relaxante em indivíduos conscientes e anestesiados (178, 261). Se aplicada depois tem efeito sinérgico (240). Tivemos ocasião de aplicar dTBC após C 10 em casos para os quais êsse RM estava sendo ineficiente, observando bbm resultado relaxante e bom silêncio abdominal.

Efeitos dos RM sobre a respiração — Um estado de relaxamento abdominal satisfatório com o emprêgo de RM é igual a depressão respiratória (136), maior ou menor conforme o RM utilizado. De acôrdo com os dados de Unna et al. reproduzidos no quadro anexo, a relaxação abdominal produzida por 4 RM acompanha-se de diminuição da capacidade vital; verifica-se também por aí que doses equipotentes dêsses diversos RM, não o são para depressão respiratória. Realmente a diferença entre a dose capaz de prover bom relaxamento abdominal e a dose apnéica, varia de um RM para outro. Tal diferença de doses identifica o que foi chamado de "margem de segurança respiratória" (260); esta é maior quanto a diferença entre a dose capaz de produzir relaxação abdominal e a que leva à apnéia.

De acôrdo com os dados do quadro podemos verificar que o C 10 é o que mais deprime a respiração. A literatura confirma êste

fato. São necessárias doses que diminuam a respiração até mesmo à apnéia, para que se obtenha boa relaxação abdominal (68, 78, 117, 125, 208). Pode-se mesmo ter depressão respiratória sem relaxação satisfatória (78), se bem que haja referência a bom resultado relaxante sem depressão respiratória (207). Em nossas mãos em quase todos os casos só houve boa relaxação com apnéia.

Em certos pacientes havia paralisia respiratória sem que os músculos abdominais apresentassem atonia suficiente para a intervenção cirúrgica. A dose média capaz de determinar bom estado abdominal para a cirurgia é igual à dose média que leva à apnéia, 3.0 mg. A sua margem de segurança respiratória é portanto praticamente nula.

A dTBC menos deprime a respiração que o C 10, mas em grau maior que os outros RM. O que é dotado de menos potência nesse sentido é o MC (251, 252). Com êsse RM porém, como acontece com o C 10, o estado das alças intestinais distendidas freqüentemente faz com que o anestesista seja levado a administrar maior quantidade da droga. A conseqüência é o aparecimento de depressão respiratória tão intensa ou maior da que se obteria com uma dose eficiente de dTBC, K ou F. É evidente que em tais circunstâncias a margem de segurança respiratória do MC torna-se freqüentemente menor na prática.

O F deprime menos a respiração que a dTBC, como já foi referido por vários autores (137, 163, 200). O K também deprime pouco a respiração (114), tendo-se a impressão que o faz em intensidade semelhante à do F. Como porém mesmo com anestesia bastante superficial o K provê bom silêncio abdominal, sua margem respiratória é muito boa.

Quanto ao 362 I. S. (193, 262) e o 436 I. S. (193) possuem ação nitidamente depressora da respiração.

O M parece constituir a única exceção de RM que não deprime a respiração nas doses clínicas eficientes (14).

Escolha de RM para respiração controlada — A técnica de respiração controlada em que a apnéia é mantida principalmente pelo emprêgo de RM em doses apnéicas, tem encontrado defensores, aumentando cada vez mais o número de seus adeptos (1, 50, 154, 172, 182, 192, 199, 210, 253, 250, 258, 262, 278, 38-A). O movimento justifica-se, principalmente em tórax aberto, pelas múltiplas vantagens que oferece, resumidas por Oria et al. 1948 (210); a respiração controlada em si anula a respiração paradoxal e o balanceio do mediastino; o uso de RM em respiração controlada evita a anestesia muito profunda e perigosa, ou a depressão do centro respiratório por drogas; a anestesia pode ser muito superficial e o choque é mais raro.

Para o cirurgião é o método ideal, pelo ótimo campo operatório que lhe é oferecido.

Temos preferido a respiração controlada para tórax aberto, abdome alto e para as grandes intervenções do abdome baixo.

Quanto à escolha do RM julgamos que ainda a dTBC é o preferível, pela facilidade com que leva o paciente à apnéia. Esta mantém-se por tempo razoavelmente bom, fazendo-se a regressão do efeito curarizante aos poucos. Parece exercer boa proteção contra reflexos. Apresenta efeito cumulativo, e assim as doses sucessivas são menores ou aplicadas em intervalos maiores. Há evidência de que determina potenciação anestésica, e possui na Neostigmina um antagonista eficiente.

Julgamos que o C 10 não deve ser utilizado em respiração controlada, apesar de deprimir mais facilmente a respiração, pelos seguintes fatos: o tempo de apnéia é curto; a regressão do efeito pode-se fazer repentinamente; na presença de trações fortes podem surgir movimentos respiratórios, voltando a apnéia cessado o estímulo (141). Este fato a favor de uma proteção precária contra reflexos, o que é confirmado pela observação. Não apresenta efeito cumulativo, possuindo mesmo a propriedade de taquifilaxia, como já vimos. A potenciação anestésica parece ser menor do que com outros RM. As alças apresentam-se com freqüência distendidas. Não possui um antagonista eficiente e seguro.

O MC pela maior dificuldade de levar à apnéia parece que deve ser reservado para relaxação sem apnéia.

Com o F e o K, que possuem várias das vantagens apontadas para a dTBC, pode-se obter respiração controlada se não se fizer questão da paralisia total do diafragma. Para o F há referência ao seu emprego com essa técnica com bons resultados (85, 137). Provavelmente obtém-se apnéia total com êsses dois RM com maior facilidade se forem utilizados depressores do centro respiratório.

Quanto ao 362 I. S. seu efeito é muito fugaz.

O 436 I. S. provavelmente será tentado para respiração controlada, mas os estudos a seu respeito ainda estão muito no início.

Dose total máxima — A quantidade de RM a injetar num paciente durante tempo determinado varia de acôrdo com uma série de fatores. A sensibilidade individual parece o mais importante. Deve ser levado em conta o estado geral, bem como o anestésico empregado e a técnica de anestesia, pois para a respiração controlada a dose é sempre maior. Não devem ser esquecidas as idades extremas, a região e natureza da intervenção cirúrgica. Outro fator que pode por vêzes influenciar é a personalidade do cirurgião, mais ou menos exigente.

Difícilmente poder-se-á falar em dose total máxima de RM. Tanto mais demorada a intervenção, tanto maior a dose de RM. O efeito cumulativo observado para a maioria dos RM faz com que as doses sucessivas tornem-se cada vez menores em intervalos cada vez maiores. Não se deve administrar um RM a não ser quando neces-

sário, e em doses simplesmente eficientes. O emprêgo de doses demasiadas pode levar no pós-operatório a um estado de depressão principalmente respiratória, que facilita a incidência de complicações.

Em nosso Serviço têm sido aplicadas quantidades de RM bastante elevadas, em casos de respiração controlada para intervenções de longa duração, acima de 5 horas. Em cirurgia menos demorada, já houve casos em que a dose total foi até maior do que nas grandes intervenções; o fato é atribuído aos fatores acima apontados.

XVIII — Emprêgo de RM com anestesia local ou raquídea

1) *Local* — A anestesia local não contraindica o uso de RM em pequenas doses, que não deprimam a respiração. Há referência a essa associação até mesmo em oftalmologia (157) e em obstetrícia (271).

Temos utilizado RM com local preferindo os que menos deprimem a respiração. A indicação é porém muito restrita e quase sempre acidental.

2) *Raquídea* — Cullen, um dos pioneiros do emprêgo de RM em anestesia e grande autoridade no assunto, relata a possibilidade do uso de I em pequenas doses para complementar a raquianestesia (63). A combinação já foi empregada mesmo em obstetrícia (121), e por outro lado já foi referida como perigosa (140).

Já utilizamos em numerosos casos RM na complementação da raquianestesia. Em 3 casos após a introdução do anestésico no espaço subaracnóideo foi observada apenas analgesia, sem ou com mínima relaxação muscular. Pequenas doses de RM da ordem de metade das habitualmente administradas, produziram ótimos resultados. Preferimos nesses casos utilizar RM que deprimem menos a respiração, do que a dTBC; não utilizamos o C 10. Não observamos efeitos prejudiciais pela associação raquianestesia e RM.

XIX — Outras indicações dos RM em anestesiologia

Freqüentemente o anestesiolegista é consultado para casos de outras especialidades, acêrca da probabilidade do emprêgo terapêutico dos RM, e mesmo para administrá-los. Não trataremos aqui de tais indicações dos RM, mas lembraremos apenas duas indicações, que não relaxação muscular, por estarem dentro da Anestesiologia.

— O I já foi indicado e utilizado no tratamento das convulsões que ocorrem com o éter (107). Não temos nenhuma experiência a respeito de tal emprêgo, e nem notícia que tenha se tornado um meio eficaz no tratamento de tal acidente.

— No combate as reações pós-transfusionais não hemolíticas, tipo pirogênio, foram empregadas pequenas doses de I (30-40 U H. D.) ou K (2,25 mg) por via venosa, com bons resultados (166).

O autor responsabiliza o efeito muscular como causa da eficiência do método. E' provável que haja também qualquer interferência pela ação neurovegetativa desses RM, empregados em tais doses mínimas.

XX — Mistura de RM com soluções de pentotal sódico

E' sabido que as soluções de dTBC precipitam com as de pentotal sódico (152). As proporções de solução de dTBC e as de pentotal em que há precipitação, excedem muito as que podem ser usadas em Anestesiologia (26).

Têm sido empregadas misturas de soluções de ambas as drogas em proporções e concentrações tais que não ocorre a precipitação, como a Knight (152, 163) e a de Baird (8).

A solução de MC também precipita com a de pentotal (251).

Outros RM utilizados atualmente não precipitam com a solução de pentotal: K (26, 248); F (163, 235); C 10 (78, 117, 129, 207); M (84).

XXI — Contra-indicações ao emprêgo de RM

Como se depreende das ações farmacodinâmicas relatadas no presente Relatório poucas são as contra-indicações ao emprêgo de RM em Anestesiologia. As únicas evidentes são a miastenia grave e a asma brônquica.

1) *Miastenia grave* — Constitui contra-indicação absoluta (40). Sobre êste ponto não há qualquer dúvida.

A sensibilidade dos portadores de miastenia grave aos RM é extrema. A administração de quantidades mínimas, de 1/15 a 1/5 da dose média habitual, produz exagero profundo dos sintomas, que alcançam o máximo em 2 minutos; dessa forma tal administração constitui um teste absoluto para o diagnóstico da doença, mesmo quando o da neostigmina não é satisfatório (57).

Existe a probabilidade de casos frustos da miastenia grave, e portanto extremamente sensíveis aos RM nas doses habitualmente utilizadas. O fato justifica plenamente que a rigor em qualquer caso, de rotina introduza-se no organismo uma quantidade pequena de RM com o fim de testar a sensibilidade de cada paciente antes de injetar a primeira dose relaxante. Para a dTBC essa dose é de 5 mg (67, 232).

2) *Asma brônquica* — O emprêgo de RM em asmáticos traria a possibilidade de crise durante a anestesia, o que já foi observado com a dTBC (76). A ocorrência parece contudo bastante rara (106).

Julgamos que em asmáticos é preferível não empregar RM, apesar de já ter sido até indicada, como vimos atrás, a dTBC no tratamento de crises de asma brônquica. Ao empregar RM parece-nos preferível empregar RM que libertem menos histamina, e com os quais tenha sido observada pequena incidência de espasmo brônquico (K, C 10, F). O F seria vantajoso em asmáticos por ser sintético e porque possuiria ação vagolítica. Evitar pequenas doses de RM e anestesia muito superficial. Não empregar neostigmina.

Desvantagens de RM com ion iodeto — Foi chamada a atenção para a probabilidade de que possam surgir sintomas de intolerância em pacientes sensíveis ao iodo, com a aplicação de iodetos de MC (275) e C 10 (240). Lembraremos que o F também possui ions iodeto.

XXII — Acidentes mortais pelos RM

Já citamos casos de morte pelo M (75, 127, 128). Com a dTBC tiveram grande divulgação os casos de Foregger (92). Esse autor relata 2 casos pessoais com dTBC, e faz uma revisão da literatura a respeito, apresentando 19 mortes que teriam ocorrido por efeitos secundários de dTBC ou I.

Em nosso Serviço ocorreu um caso de broncoespasmo mortal com I e ciclopropana. Tratava-se de uma criança de 7 anos em choque, com ferimento do fígado, diafragma e lobo inferior do pulmão D.

Se considerarmos o número imenso de anestésias em que tem sido aplicado um RM, chegaremos à conclusão de que tais substâncias são provavelmente as que por si só causam menor mortalidade em anestesia.

Além dos casos em que a morte ocorreu imediatamente em consequência do uso de RM, há aqueles em que simples acidentes ou incidentes devidos a essa droga contribuíram para o desfecho letal. Mas mesmo assim é bastante provável que as complicações devidas aos RM sejam em frequência menor do que com muitas outras combinações anestésicas das quais não fazem parte. A observação clínica confirma essa impressão.

Não há dúvida que o conhecimento cada vez melhor das ações dos RM sobre o organismo, levará a uma incidência cada vez menor de sua mortalidade e morbidade.

XXIII — Antagonistas dos relaxantes musculares

Julgamos que seja interessante lembrar algo também sôbre as drogas de efeito antagônico ao dos RM, apontando o que pareça mais importante para a clínica.

Analisaremos:

- 1) antagonistas de ação anti-colinesterásica;
- 2) análogos da neostigmina;
- 3) antagonistas do M;
- 4) antagonistas do C 10;

1) *Antagonistas de ação anti-colinesterásica* — Compreendem: eserina (ou fisostigmina), neostigmina (Prostigmina) e outras drogas: di-isopropil-fluorofosfato (D. F. P.), Hexaetil-tetrafosfato (H. E. T. P.) e tetraetil-pirofosfato (T. E. P. P.).

O antagonismo entre a eserina e o curare foi descoberto por Pal, 1900 (211) e estudado por Rothberger, 1901 (234). Os efeitos anti-curarizantes da neostigmina foram investigados por Briscoe, 1938 (30) e Cowan, 1938 (58).

O mecanismo de ação das duas drogas em seu efeito aiticurariante faz-se pela sua combinação com a colinesterase verdadeira. Parece que se ligam aos mesmos receptores da enzima, em que se fixa a Ac antes de sua hidrólise. Dessa forma a Ac libertada, pela estimulação nervosa, não é mais destruída ao nível da placa motora, tornando-se potenciada a resposta muscular (232).

Por outro lado também tem sido referida uma ação excitante direta da neostigmina sôbre o músculo estriado, experimentalmente (227).

Dos RM empregados em clínica, têm seu efeito antagonizado pela neostigmina e eserina os seguintes: I ou dTBC (177, 178), K (38, 114), MC (253), F (135, 200, 235, 277).

A neostigmina tem toxicidade um tanto menor que a eserina (247). Esta parece causar efeitos muscarínicos mais intensos, produzindo maior ação colateral sôbre o coração e a pressão arterial, mas êsse ponto necessita de confirmação (101).

A mistura eserina-efedrina-atropina está recomendada por McIntyre em sua monografia, 1947 (180), mas posteriormente, 1938 (35) com outros pesquisadores, mostrou que em cães a neostigmina é superior, em propriedade anti-curarizante, à essa mistura e à eserina.

A efedrina por si só não antagoniza o curare, tendo sido demonstrado em trabalho experimental que ela potencia o efeito da eserina (158). Porém há quem afirme, também baseado em trabalho experimental, que a efedrina, só ou com a neostigmina, é dotada de pequena ação antagônica (44).

O antagonismo de tais drogas experimentalmente é limitado, sendo menor após grandes quantidades de curare (44, 52). Quando empregadas acima de certa dose prolongam a curarização (31).

A eserina e a neostigmina administradas além de certa quantidade produzem contrações fasciculares e mesmo tremores musculares no homem e em animais de laboratório (44, 101, 247). Observamos contrações musculares, e mesmo tremores tipo reação a pirogênio, após emprêgo de neostigmina para acelerar a descurarização.

A neostigmina é dotada de ação depressora sobre o SNC (47). Sem querermos dizer que essa droga tem ação analéptica no SNC, deixamos consignada a observação em nosso Serviço, de que frequentemente após a neostigmina o despertar do paciente é mais rápido.

Outro efeito da neostigmina observado clinicamente é o aumento das mucosidades das vias aéreas (172), mesmo em pacientes com medicação pré-anestésica.

A literatura consigna casos de acidentes fatais com neostigmina após curare (51, 179, 265), e os indivíduos com sistema neurovegetativo mais lábil, são mais sensíveis (265). O mecanismo de morte em tais casos tem sido invocado como sendo por excitabilidade vagal, daí ser indicada a associação de atropina com a neostigmina. A atropina porém seria capaz de, em sua fase inicial de ação, também desenvolver excitação vagal, que se somará à da neostigmina se as duas drogas forem injetadas simultaneamente; a atropina pois, deve ser administrada antes da neostigmina (7). Encontramos na literatura referência ao emprêgo simultâneo de ambas as drogas (279) ou eserina-atropina-efedrina (180). Tais acidentes devem, pois, ser bastante raros. Em nosso Serviço tivemos um caso de cirurgia do pescoço em que havia sido administrado I; as manobras cirúrgicas devem ter sido responsáveis por bradicardia e hipotensão que se manifestaram repentinamente, certamente por excitação vagal; a injeção venosa de neostigmina 1,0 mg, aplicada intempestivamente, levou à morte imediata.

De algum tempo para cá vimos empregando a neostigmina em doses de 1,0 — 2,5 mg precedida de atropina 0,25 — 0,75 mg, 5-10 minutos antes; variamos as doses da primeira com o grau de curarização, sendo que as quantidades maiores são aplicadas fracionalmente. As doses de atropina são tanto mais elevadas quanto maiores as de neostigmina que pensamos utilizar.

Há contra-indicação ao emprêgo de prostigmina e eserina nos portadores de asma brônquica, pois nesse caso podem ser desencadeadas crises (101).

Adotamos a opinião de que a neostigmina deve ser reservada aos casos de absoluta necessidade, e mesmo então seu uso deve ser cuidadoso.

Nos casos de respiração controlada, com apnéia mantida predominantemente por curare, nem sempre o paciente volta a respirar após doses de neostigmina suficientes para a descurarização. O indivíduo apresenta-se descurarizado mas não tem respiração espontânea. A volta da respiração nesses casos está ligada a mecanismo central, ao lado do periférico de bloqueio da placa motora; é como se durante a respiração controlada tivesse se estabelecido um estado de disritmia do centro respiratório. É inútil nesses casos injetar maiores doses de neostigmina, que só iriam prejudicar as condições gerais. A volta da respiração é então obtida pela aplicação na veia de coramina ou lobelina, ou pela expiração forçada por compressão do tórax; ou mesmo quando o paciente já está suficientemente desperto, a ordem para que respire é seguida de movimentos respiratórios amplos. Por qualquer desses três meios, em nosso Serviço temos obtido a volta da respiração rítmica normal espontânea, nessa eventualidade.

Outros anti-colinesterásicos — D. F. P., H. E. T. P. e T. E. P. P., antagonizam a curarização, mas teriam efeito menor que o da neostigmina, com ações colaterais indesejáveis muito prolongadas, pois agem através de inativação irreversível da colinesterase (232). Dos três o mais estudado é o D. F. P. (44).

Dos anti-colinesterásicos o que tem maior potência anticurarizante é a neostigmina; a comparação de efeito anti-dTBC experimentalmente mostrou a seguinte proporção: neostigmina 1; eserina 1/2 e D. F. P. 1/8, baseado em concentração molar das três drogas (44).

2) *Análogos da neostigmina* — De uma série interessante de análogos da neostigmina têm sido estudados para possível aplicação clínica, três produtos sintéticos que receberam as siglas Ro 2-3198, Ro 2-2017 e Ro 2-2561 (4, 5, 225, 228, 268), estudos êsses realizados em 1950.

Apesar de sua propriedade anti-curarizante, são praticamente desprovidos de atividade anti-colinesterásica (177, 228, 268).

O Ro 2-3198 é o mais estável (268) e o menos tóxico (225).

Já foram empregados no homem como antagonistas da dTBC, tanto no indivíduo consciente como no anestesiado, na dose de 5 a 15 mg (4, 177). Segundo os trabalhos citados, tais drogas caracterizam-se por possuírem efeito bastante rápido, que se manifesta em 45 segundos; duração fugaz, de menos de 10 minutos, com consequências clínicas de descurarização bastante longas. O mecanismo de sua ação tem sido apontado por tais pesquisadores como sendo por deslocarem a dTBC da sinapse neuro-muscular, deslocamento

êsse que dura pouco tempo. Durante êsse período porém, a dTBC afastada é eliminada ou destruída. Passado o efeito do anti-relaxante e quantidade de dTBC que volta a se fixar nas sinapses é muito menor, com efeito também menor.

Os efeitos colaterais de tais drogas, segundo os mesmos autores, são mínimos, consistindo em hipotensão, geralmente pequena, e bradicardia. Na presença de ciclo e grandes doses de anti-relaxantes podem surgir bradicardias sérias. Em dois casos de asma brônquica surgiu crise com secreção brônquica excessiva. Todos os efeitos colinérgicos de tais substâncias são afastados pela atropina; apenas persiste o retardamento do coração, que mesmo assim torna-se desprovido de importância clínica. Ainda não empregamos tais análogos da neostigmina. (*)

3) *Antagonistas do Mephenesin* — Com a possível exceção da estriçnina, não há droga conhecida que tenha ação analétiica apreciável sobre a paralisia do M (14). Na realidade parece que nem a estriçnina tenha sido usada para tal fim no homem, porquanto a depressão respiratória nunca é atingida com as doses clínicas (186).

4) *Antagonistas do C 10* — No estudo das propriedades farmacológicas dos sais de polimetilênio-bis-trimetilamônio, foi verificado que o composto em C 10 possuía propriedades curarizantes antagonizadas pelos seus homólogos em C 5 e C 6 (212). Daí o emprêgo do C 5, pentametônio, e do C 6, hexametônio, em clínica como antagonistas do C 10. As doses eficientes de C 5 ou C 6 para combater o efeito curariforme do C 10, são da ordem de 10 vezes maiores que a de C 10 empregado (125, 208). O C 5 foi preferido por possuir efeito mais longo e por ser mais ativo (208). O C 6 já foi usado, produzindo hipotensão, que é prevenida e combatida por vasoconstritores, efedrina e metedrina (141). O emprêgo de tais substâncias após o C 10 pode causar profunda depressão respiratória (12) e hipotensão até colapso circulatório alarmante (125, 208). Também são capazes de determinar congestão da face e das mãos e ligeira sufusão conjuntival (208).

Além disso tem sido observado que seu efeito antagônico não é satisfatório (125), podendo mesmo ser praticamente nulo (111, 178). Por tais razões seu emprêgo em clínica como droga anti C 10 já está praticamente abandonado, preferindo-se a respiração artificial nos casos de superdosagem dêsse RM (117, 150).

Outros antagonistas dos RM — Há vários trabalhos experimentais pondo em evidência efeitos antagônicos de outras substâncias em relação aos RM.

O ion potássio possui ação anti-curarizante, posta em evidência por Wilson e Wright (232).

(*) Após o término do presente relatório tivemos ocasião de estudar os efeitos do Ro 2-3198 (Tensilon "Hoffman La Roche) verificando sua ação antagônica à dTBC, ao K e ao F, no homem.

Certos corantes também possuem essa propriedade (89, 180).

O anti-coagulante Germanina ou Bayer 205 antagoniza o efeito relaxante da dTBC e do F, ao passo que a heparina aumenta a atividade paralisante (89).

Certas substâncias fenólicas têm efeito antagônico aos dos relaxantes dTBC, F e pouco do C 10, fato êsse importante se considerarmos que drogas desse grupo químico são utilizadas como bacteriostáticas (194). É o que sucede com a solução comercial de iodeto de MC, em que é empregado fenol a 0,5 %.

Conclusões

I) RELAXANTES MUSCULARES — As substâncias capazes de provêr relaxamento muscular possuem composição freqüentemente bastante diversa.

Além disso seu mecanismo de ação também pode diferir muito de uma para outra. Por tais razões é preferível agrupá-las sob a denominação única de Relaxantes Musculares (RM). O seu número é imenso, aumentando seja por substâncias extraídas da natureza, seja por outras sintetizadas ou semi-sintetizadas.

Os RM empregados em Anestesiologia podem ser divididos, de acôrdo com a sua origem em 3 grupos: 1) naturais, dos quais tem maior emprêgo a d-Tubocarina, cloreto (dTBC); 2) semi-sintéticos, sendo utilizado em clínica o dimetil-éter da dTBC, iodeto ou cloreto (M curare, MC) e o dimetil-éter da metil bebeerina, cloreto, conhecido como Kondrocurare (K). Estas drogas são isômeras. 3) Sintéticos, tendo encontrado aplicação clínica o 3697 R. P., Flaxedil (F), o Mephenesin ou Myanesin (M), o Decametônio, iodeto ou brometo (Syncurin, C 10), o 362 I. S. e o 436 I. S.

O mecanismo de ação desses RM é diverso.

No que se refere à dTBC, ao K, ao MC e ao F há evidência de que êles atuem ao nível da sinapse neuro-muscular, interferindo na mediação química da acetilcolina.

O C 10 também age ao nível da sinapse neuro-muscular, provavelmente por determinar despolarização persistente da membrana muscular.

O M produz relaxação muscular por efeito central, não tendo ação sobre a placa motora, nas doses clínicas.

II) AÇÃO SOBRE OS MÚSCULOS — Não há dúvida quanto à diferença de sensibilidade dos vários músculos ou grupos musculares à ação dos RM, sendo o diafragma o mais resistente.

A regressão dos efeitos dos RM processa-se com maior freqüência de modo irregular; mesmo na presença de apnéia há a possibilidade de pequenos movimentos, que são índice importante de deficiência anestésica.

O C 10 apresenta diferença de resultados relaxantes, que se caracterizam pelo fato de que, com freqüência, mesmo em doses ca-

pazes de levar à apnéia, não provê relaxação abdominal satisfatória. Além disso, em grande incidência de casos a musculatura da mandíbula mantém-se suficientemente tônica para manter a boca fechada, o que porém não impede a introdução de laringoscópio, e nem dificulta a intubação endotraqueal.

As doses de M utilizadas em clínica não produziram paralisia, mas apenas diminuição de hiperexcitabilidade reflexa da anestesia superficial.

Mesmo com os RM de ação periférica, nas doses habitualmente utilizadas, não haveria paralisia muscular para a maior parte dos músculos, mas apenas um estado de diminuição ou perda do tonus muscular.

Os efeitos dos RM sobre a musculatura estriada fazem com que os sinais clássicos de anestesia sejam praticamente destruídos.

Somente a experiência do anestesista é que poderá avaliar a profundidade da anestesia, principalmente nos casos de respiração controlada, com a apnéia mantida quase que só por um RM.

O desencadeamento de reflexos em intervenções sobre certos territórios do organismo, pode trazer excitações nervosas motoras.

Não havendo paralisia de certos grupos musculares, tais excitações, é provável que desencadeiem certo estado de contratura que exigiria maior dose de anestésico ou de RM. Admite-se que os RM também são capazes de exercer efeito bloqueador, pelo menos de certos reflexos autônomos. Por esse fato parece preferível o uso de tais drogas em doses que produzam depressão respiratória acentuada, pelo menos na cirurgia sobre zonas altamente reflexógenas.

III) SISTEMA NERVOSO CENTRAL — Sobre o SNC os RM quando aplicados diretamente agem produzindo excitação. Como foi verificada a passagem da dTBC para o líquido céfalo-raquídeo, a existência de contrações musculares intensas após a administração de RM, até convulsões, pode ser explicada por um efeito central em indivíduos mais sensíveis, ou com barreira hemo-liquórica menos eficiente.

Trabalhos experimentais, e a observação clínica, sugerem a grande possibilidade de que os RM exerçam potencialização sobre o efeito depressor central dos anestésicos.

IV) SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO — Em pequenas doses os curares exerceriam efeito muscarínico no homem; tal fato explicaria certas ações neurovegetativas vagais, que essas drogas podem até certo ponto desencadear. Em doses ao redor da apnéica há ação protetora contra reflexos vegetativos vagais. Nas doses clínicas, mesmo apnéicas, é provável que não haja ação dos RM sobre o simpático. Haveria assim um estado de menor tonus vagal durante as anestésias com doses apnéicas de RM.

Tem sido constatada clinicamente a influência benéfica do emprego de RM em pacientes chocados. Seu efeito em tais casos seria até mesmo terapêutico.

Há evidência clínica de que o C 10 e o MC exercem menor proteção contra os reflexos autônomos.

V) APARELHO CIRCULATÓRIO — Sobre o aparelho circulatório as ações dos RM em clínica são desprovidas de importância. Mesmo as oscilações de pressão e de pulso, observadas com o C 10 não são de gravidade maior. Contudo, em grandes doses é possível que tragam diminuição da velocidade circulatória, o que aliado à hiperglobulia poderia explicar certa cianose, que se observa, às vezes, com doses apnéicas, mesmo na presença de oxigenação satisfatória.

Contudo o M faz exceção a tais conclusões. Ele pode deprimir o coração, além de ser capaz de produzir hemólise, hemoglobinúria e até bloqueio renal. Além disso provoca efeitos locais na veia onde é introduzido. Como não apresenta reais vantagens sobre os outros RM, e por ser possuidor desses efeitos colaterais, seu emprego em Anestesiologia está praticamente abandonado.

VI) RM. LIBERTAÇÃO DE HISTAMINA. BRONCOESPASMO. — Não há dúvida quanto à capacidade dos RM libertarem histamina, principalmente quando introduzidos por via muscular, a qual, pois, deve ser evitada.

Tal propriedade explicaria certos fenômenos, como o broncoespasmo, que podem ocorrer pela administração dessas drogas.

Os RM sintéticos desencadeam menos efeitos histamínicos. Por esse fato, e por possuírem outras ações interessantes à Anestesiologia, os anti-histamínicos parecem indicados na medicação pré-anestésica, principalmente quando se pretende empregar um RM.

O uso de procaina intravenosa com RM deve ser melhor estudado, pela probabilidade de algum efeito simultâneo junto à sinapse neuro-muscular.

VII) RELAXANTES MUSCULARES E INTESTINO — Com os RM: dTBC, F e K, as alças intestinais mantêm-se em estado que facilita ou pelo menos não prejudica o silêncio abdominal. O mesmo não parece acontecer com o C 10 e o MC, pois com freqüência as alças mostram-se distendidas com esses RM.

VIII) RM E TENSÃO OCULAR. SIALORRÉIA. — A dTBC e outros RM parecem não alterar a tensão do globo ocular, havendo mesmo a observação de que a dTBC produz queda dessa tensão.

Os RM são capazes de produzir aumento da sialorréia, não estando o mecanismo de tal efeito ainda esclarecido.

IX) RM. FUNÇÕES HEPÁTICAS E RENAI. METABOLISMO E ENZIMAS. — As funções hepáticas e renais parecem não ser alteradas

pelos RM, pelo menos nas doses clínicas, mesmo apnéicas e por duração de várias horas.

O M pode exercer efeitos prejudiciais sobre a função renal.

A existência de lesões hepáticas ou renais parece não constituir contra-indicação para o uso de dTBC, K, F, C 10 e MC.

Os estudos acerca da ação dos RM sobre alterações metabólicas e enzimáticas, ainda estão no início.

X) RM. DISTRIBUIÇÃO. DESTRUÇÃO. ELIMINAÇÃO. — Os RM distribuem-se por todo organismo, fixando-se mais ao nível dos músculos estriados.

Sua eliminação faz-se em maior parte pela urina. Com o M tal meio de eliminação seria o maior nas grandes doses.

O fígado não é o órgão de inativação máxima, parecendo que os músculos estriados destroem parte do RM. A destruição seria maior nos tecidos em geral.

XI) RELAXANTES MUSCULARES EM OBSTETRÍCIA — Os RM não produzem efeito deletério sobre a parturiente. Sobre o útero, parecem não aumentar o sangramento. Os RM provavelmente pouco alteram a contração do corpo do útero, que se mantém boa. O colo do útero apresenta-se hipertônico; daí contra-indicação no período de dilatação e na versão externa.

O C 10 estaria indicado mesmo na versão externa pois não altera as contrações uterinas.

Os RM não atravessam a barreira placentária, ou se o fazem é muito lentamente, daí não haver referências a ações sobre o nascituro, pelo menos graves. No entanto é recomendável que com o uso de RM em cesáreas a extração seja procedida com rapidez.

XII) RM. DOSES. COMPARAÇÃO DE POTÊNCIA. — Ao nos referirmos a doses de RM é preferível empregar a medida em pêso, ou seja em miligramas, para evitar confusões.

Há grande variabilidade de ação dos RM de uma espécie para outra; mesmo no homem há diferença de sensibilidade de um indivíduo para outro. Contudo, para o adulto em condições satisfatórias, há uma dose média que orienta o anestesista no emprêgo de tais substâncias, com relativa segurança.

A relaxação abdominal é obtida com as seguintes doses médias durante a anestesia: dTBC 10 mg; MC 3-4 mg; F 50-60 mg; K 8-9 mg; C-10 3 mg.

O C 10 é o único que apresenta fenômeno de taquifilaxia no homem. Com os outros observa-se efeito cumulativo.

Dos RM assinalados podem ser empregados em combinação: dTBC, K, F e MC. A dTBC antes do C 10 anula seu efeito, e aplicada depois parece ter ação sinérgica.

XIII) RM. AÇÃO DEPRESSORA SÔBRE A RESPIRAÇÃO. RESP. CONTROLADA. — A ação sôbre a capacidade vital varia de um RM para outro. O que deprime mais a respiração é o C 10, em seguida a dTBC; depois o F e o K; o que menos deprime é o MC. O M não parece ter efeito depressor respiratório.

As vantagens oferecidas pelo emprêgo de respiração controlada em apnéia por curarização, fazem com que seu uso se difunda cada vez mais. Com êsse método de anestesia, paradoxalmente o RM torna-se o elemento mais importante da combinação anestésica.

O RM mais indicado para respiração controlada é a dTBC. O C 10 não deve ser empregado; mesmo em doses apnéicas, muitas vêzes, não provê boa relaxação; a respiração com freqüência volta abruptamente, e não aos poucos; não possui antagonista eficiente e seguro para o homem.

A dose total máxima de um RM em uma anestesia é função do tempo, da sensibilidade individual, do anestésico empregado.

XIV) RM. USO EM ANESTESIA LOCAL E RAQUÍDEA. OUTRAS INDICAÇÕES DOS RM EM ANESTESIOLOGIA. — A anestesia local não contraindica o uso de RM, parecendo que o mesmo sucede com a raquídea.

Já foram empregados RM para tratamento das convulsões pelo éter e das reações pós-transfusionais não hemolíticas.

XV) RM. CONTRAINDICAÇÕES E ACIDENTES MORTAIS. — As contraindicações dos RM são a miastenia grave, que é contraindicação absoluta, e a asma brônquica, que é relativa.

O número de acidentes mortais publicados, em relação com o grande número de administrações de RM, fala a favor da segurança do emprêgo de tais drogas.

O melhor conhecimento do anestesiolegista quanto aos RM faz com que o número de acidentes e incidentes seja reduzido ao mínimo.

XVI) RM. DROGAS DE AÇÃO ANTAGÔNICA. — Dos RM empregados, são antagonizados pela neostigmina e pela eserina: dTBC, I, MC, F e K. De todos os anti-colinesterásicos o mais potente anti-curarizante é a neostigmina. Seu emprêgo não é destituído de perigos; já foram relatados incidentes e acidentes até mortais. A atropina deve ser aplicada antes da neostigmina para evitar fenômenos indesejáveis dessa droga, que é a mais empregada como anti-relaxante.

De uma série de análogos da neostigmina, três vêm sendo estudados, dos quais principalmente o Ro 2-3198 apresenta qualidades promissoras para seu emprêgo em clínica como anti-curarizante. Essa substância já foi utilizada no homem.

A estrienina é o possível antagonista do M.

Quanto ao C 5 e ao C 6, antagonistas apresentados para o C 10, seus efeitos secundários perigosos, e a dúvida quanto a uma eficiência de ação antagônica, fizeram com que seu uso não se difundisse.

Resumo

O A. lembra alguns dos muitos pontos interessantes da química dos RM. Recorda os agentes relaxantes, cujo emprêgo foi tentado em clínica, e estuda principalmente a ação farmacológica dos RM atualmente em uso: dTBC, F, MC, K e C10. Aponta outros RM, cujos estudos estão no início.

Ao focalizar as ações dos RM sobre o organismo, o A. refere-se quase sempre ao homem, deixando de lado observações realizadas com preparações de constituição química desconhecida, ou animais que não mamíferos.

Procura aplicar à prática diária as observações farmacológicas, que possam ter interesse clínico maior.

São expostos os efeitos dos RM sobre a musculatura estriada, sistema nervoso central, sistema nervoso autônomo, aparelho circulatório e sangue, funções hepáticas e renais, tracto digestivo, olhos, metabolismo e enzimas, bem como a capacidade de libertar histamina, de produzir broncoespasmo e sialorréia.

O A. focaliza depois a distribuição, destruição e eliminação dos RM no organismo e encara o problema dos RM em Obstetrícia.

Considera depois a questão das doses e potência de cada RM empregado na clínica; faz considerações sobre seu efeito na respiração e sobre o seu uso na respiração controlada.

Refere-se ao emprêgo de RM em anestesia local e raquídea.

Cita as indicações do uso de RM em convulsões pelo éter e reações não hemolíticas pós-transfusionais. Lembra quais os RM que precipitam ou não com pentotal.

Dá ainda as contra-indicações do emprêgo de RM, e lembra os casos de morte determinada por tais substâncias.

A seguir são estudados os antagonistas dos RM: antagonistas de ação anti-colinesterásica, análogos da neostigmina, antagonistas do myanesin e antagonistas do C10, mostrando o perigo e os cuidados que se devem ter com o emprêgo dessas drogas.

Finalmente o A. apresenta conclusões decorrentes do que ficou exposto no texto.

Resumen

El A. recuerda alguno de los muchos puntos interesantes de la química de los RM. Recuerda los agentes relajantes, cuyo empleo fué intentado en clínica, y estudia principalmente la acción farmacológica de los RM actualmente en uso: dTBC, F, MC, K, C10. Señala otros RM, cuyos estudios están en su faz inicial.

Al señalar las acciones de los RM sobre el organismo, el A. se refiere casi siempre al hombre, dejando de lado las observadas con preparaciones de constitución química desconocida o en animales que no sean mamíferos.

Procura aplicar a la práctica diaria las observaciones farmacológicas que puedan tener mayor interés clínico.

Son expuestos los efectos de los RM sobre la musculatura estriada, sistema nervioso central, sistema autónomo, aparato circulatorio y sangre, funciones hepáticas y renales, tractus digestivo, ojos, metabolismo y enzimas, así también como la capacidad de liberar histamina, de producir broncoespasmo y cialorrea.

El A. focaliza luego la distribución, destrucción y eliminación de los RM, en el organismo y encara el problema de los RM en Obstetricia. Considera después las dosis y potencia de cada RM empleado en clínica; hace consideraciones sobre su efecto, sobre la respiración y sobre su uso en la respiración controlada.

Se refiere al empleo de los RM en anestesia local y raquídea. Cita las indicaciones del uso de los RM en convulsiones por el éter y reacciones no hemolíticas post-transfusionales. Recuerda cuales son los RM que precipitan o no con el Pentotal.

Da además las controindicaciones del uso de los RM, y recuerda los casos de muerte determinadas por tales sustancias.

Son estudiados los antagonistas de los RM: antagonista de acción anticolinesterásica, análogos de la neostigmina, antagonista del myanesin y antagonista del ClO, mostrando el peligro y los cuidados que se deben tener con el uso de tales drogas.

Finalmente el A. presenta las conclusiones de su trabajo.

Summary

The author shows some of many interesting facts about the chemistry of drugs that cause muscular relaxation. He emphasizes the muscular relaxants whose use has been tried in medicine, studying mainly the pharmacological properties of those which are employed presently: d-tubocurarine, 3697 R. P. (Flaxedil*), Di-methyl ether of d-tubocurarine, Di-methyl ether of methyl-bebeerine (Kondrocurare*), Mephenesin, Decamethonium. He points out other MR which have been object of recent studies.

The author refers almost exclusively to the influence of the MR on the human organism. He doesn't care about experiments carried out with compounds of unknown composition or made on animals beside mammals.

The pharmacological results which could be more interesting in medicine were tried out in daily practice.

He explains the effects of the MR on the skeletal muscle, autonomous nervous system, central nervous system, circulation, blood, renal and hepatic functions, digestive tract, eyes, metabolism enzymes as well as their capacity of freeing histamine and of producing bronchial spasm and sialorrhea.

The author studies the distribution, destruction and elimination of the MR in the body and presents the problem of MR in obstetrics.

He goes on bringing about the question of dosage and potency of each of the MR in daily medical use, explaining their effect on respiration and their use in controlled respiration.

Then the author's attention is turned over to local and spinal anesthesia. He also enumerates the uses of the MR in ether convulsions and in some after transfusion reactions which are not of hemolytic nature. He emphasizes the fact that some MR precipitate when added to sodium pentothal, and others don't.

He goes on giving the contraindications of the MR, pointing out cases of death caused by those substances.

Antagonistic drugs are studied. Drugs whose action is anticholinesterasic as those compounds related to neostigmine; antagonists of Myanesin and Decamethonium. He warns against the dangers of their use and insists on a careful administration.

At last the author presents the conclusions of his work.

Bibliografia

- 1) *Adelaman, M. H.; Berman, E. A. and Touroff, A. S. W.* — Automatic controlled respiration. A preliminary report. — “Anesthesiology”, 10:673, 1949.
- 2) *Alam, M. et al.* — “J. Physiol.”, 95:148, 1939. Cit. em 226.
- 3) *Arduini, A. e Zanchetti, A.* — L'azione della d-tubocurarina sui centri nervosi — “Bol. Soc. Ital. Biol. Sperim.”, 24:582, 1948.
- 4) *Artusio, J. F. Jr.; Riker, W. F. and Wescoe, W. C.* — Studies on the inter-relationships of certain cholinergic compounds. IV. — “J. Pharmacol.”, 100:227, 1950.
- 5) *Artusio, J. F. Jr.; Riker, W. F. Jr. and Wescoe, W. C.* — Anticurarare activity of 3-acetoxyphenyl trimethylammonium methylsulfate (Nu-2017) in man. — “Fed. Proc.”, 9:254, 1950.
- 6) *Atanackovic, D. and Dalgaard-Mikkelsen, Sv.* — Procaine and autonomie innervation — “Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.”, 74:55, 1950.
- 7) *Bain, W. A. and Broadbent, J. L.* — Death following neostigmine — “Brit. Med. J.”, 1:1137, 1949.
- 8) *Baird, J. W.; Johnson, W. R. and Wan Bergen, F. H.* — Pentothal-curare solution; a preliminary report and analysis of its use in 160 cases — “Anesthesiology”, 9:141, 1948.
- 9) *Barbosa, A. P.* — O emprêgo do curare no tétano — “Bol. Soc. Med. Cir. Campinas”, 7:119, 1949.
- 10) *Bariatti, R.* — Sulle modificazioni pressorie da curarizzazione sperimentale — “Giorn. Ital. Anestesiol.”, 16:22, 1950.
- 11) *Barlow, R. B. and Ing, H. R.* — “Nature”, 161:718, 1948; “Brit. J. Pharmacol.”, 3:298, 1948. Cit. em 131 e 117.
- 12) *Barnard, J.* — “Lancet”, 2:768, 1949. Cit. em 178.
- 13) *Benda, R. et al.* — “Le curare, physiologie générale, indications thérapeutiques” — L'Expans. Scientif. Franç., 1948.
- 14) *Berger, F. M.* — Spinal cord depressant drugs — “Pharmacol. Rev.”, 1:243, 1949.
- 15) *Berger, F. M.* — Effect of analeptic and other substances on paralyzing action of myanesin — “Quart. J. Pharm.” Pharmacol. 20:94, 1947. Cit. em 14.
- 16) *Berger, F. M. and Schwartz, R. P.* — Oral myanesin in treatment of spastic and hyperkinetic disorders — “J. A. M. A.”, 137:772, 1948.
- 17) *Beyer, K. H.* — Cit. em 149.
- 18) *Boureau, J.* — Une technique de curarisation dans l'electrochoc — “Anesthesie et Analg.”, 7:101, 1950.
- 19) *Bourne, A.* — Action of curare on the foetus — “Lancet”, 1:849, 1947 (June).
- 20) *Bove, P.; Figueiredo, R. N. e Figliolini, J. F.* — Anestesia em cirurgia das vias biliares — II Jornada Bras. Gastroenterol., Belo Horizonte, Brasil, Outubro 1950.
- 21) *Bovet, D. e Bovet-Nitti, F.* — Il Curaro — “Rend. Ist. Sup. San.”, 12:7, 1949.
- 22) *Bovet, D.; Depierre, F. e Lestrangé, Y.* — “C. R. Ac. Sc.”, 225:74, 1947. Cit. em 170.
- 23) *Bracci, U. e Lorenzini, L.* — Il ricambio organico é modificato dalla somministrazione di curaro in larghe dosi — “Giorn. Ital. Anestesiol.”, 15:171, 1949.

- 24) *Bracci, U. e Mondani, E.* — Il potere amilasico del sangue aumenta in maniera costante durante la curarizzazione — "Giorn. Ital. Anestesiol.", 16:50, 1950.
- 25) *Brazil, O. Vital* — Comunicação pessoal, 1951.
- 26) *Brazil, O. Vital* — Compatibilidad de las soluciones de d'tubocurarina y de la metilbebeerina (Kondrocurare) con la de pentothal sodico en varias concentraciones — "Rev. Argent. Anest.", 10:209, 1948.
- 27) *Brazil, O. Vital* — Fenômenos de inibição e facilitação na junção neuromuscular durante a curarização — "Bol. Trabaja. Soc. Argent. Cirurg.", 10:n.º 16, 29-8-49.
- 28) *Brazil, O. Vital; Seba, R. A. e Campos, J. S.* — Curare-Obtenção e farmacologia do dimetileter da metil-bebeerina — "Bol. Inst. Vital Brazil", 5:79, 1945.
- 29) *Brazil, O. Vital; Seba, R. A. e Campos, J. S.* — Propriedades curarizantes dos alcalóides álcali-insolúveis metilados do *Chondrodendron platyphyllum* (St. Hil.) Miers. — "Bol. Inst. Vital Brazil", n.º 26, 8, 1944.
- 30) *Briscoe, G.* — "J. Physiol.", 93:194, 1938. Cit. em 178.
- 31) *Briscoe, G.* — "J. Physiol.", 1936 a, 86, 1 P. 1936; b, 87, 425. Cit. em 226.
- 32) *Brooks, D. M. et al.* — Effects of myanesin on muscles and blood — "Lancet", 1:306, 1948.
- 33) *Buller, A. J. and Young, I. M.* — The action of d-tubocurarine chloride on foetal neuromuscular transmission and the placental transfer of this drug in the rabbit — "J. Physiol.", 10:412, 1949.
- 34) *Burford, G. E.* — Multiple-dosage curare technique anesthesie — "Anesthesiol. Analg.", 26:34, 1947.
- 35) *Burke, J. C.; Linegar, C. R.; Frank, M. N. and McIntyre, A. R.* — Eserine and neostigmine antagonism to d-tubocurarine — "Anesthesiology", 9:251, 1948.
- 36) *Burstein, C. L.; Jockson, A.; Bishop, H. F. and Rovenstine, E. A.* — Curare in the management of autonomic reflexes — "Anesthesiology", 11:409, 1950.
- 37) *Caillol et Chaillery Bert* — Reflexions sur une centaine de cas de curare — "Anesthesie et Analgesie", 7:330, 1950.
- 38) *Campos, J. S. e Brazil, O. Vital* — Curare — sobre o emprêgo do dimetileter da metil-bebeerina em clínica — "Bol. Inst. Vital Brazil", 5:97, 1945.
- 38 A) *Caputo, A.* — Anestesia nas afecções pulmonares crônicas não tuberculosas — III Congr. Ass. Paul. Med., 22-2-1951.
- 39) *Castillo, J. C. and Beer, E. J.* — Curariform action of succinic acid bis-(b-dimethyl-aminoethyl ester) dimethyl iodide. (Di-acetylcholine). — "J. Pharmacol.", 98:5, 1950.
- 40) *Catterberg, J.* — La anestesia general en "la Myasthenia Gravis" — "Prensa Med. Argent.", 36:2724, 1949.
- 41) *Cauchoux, M. J.* — Le curare en anesthesie chirurgicale — "Journ. Therap.", Paris, 1948.
- 42) *Cavalli, G. F.* — Sull'azione convulsivante della d-tubocurarina fatta agire direttamente sul tessuto nervoso — "Giorn. Ital. Anestesiol.", 16:162, 1950.
- 43) *Cavallito, C. J.; Soria, A. E. and Hoppe, J. O.* — "J. Am. Chem.", 72:2661, 1950; *Cavallito, C. J. and Hoppe, J. O.* — "Science", 112:425, 1950. Cit. em 90.
- 44) *Chase, H. F.; Schmidt, J. L. and Bhattacharya, B. K.* — Antagonism of curare action by neostigmine, physostigmine, ephedrine and deisopropyl fluorophosphate (DFP) — "J. Pharmacol.", 91:236, 1947.

- 45) *Chauchard, P.* — "La douleur" — Pres. Univers., France, 1950.
- 46) *Chauchard, B. P. et Mazoné* — Action du curare sur les centres nerveux — LXVIII Congrès Ass. Franç. Prog. Scien. "Presse Med.", 58:51, 1950.
- 47) *Cheymol, J.* — Curares naturels et de synthèse — Em "Actualités Pharmacologiques", 1er serie, Masson, 1949.
- 48) *Cheymol, J. et Corteggiani, E.* — "Ann. Pharm. Franç.", 7:368, 1949. Cit. em 90.
- 49) *Clark, S. S.* — Anesthesia for thoracolumbar sympathectomy — "Anesthesiology", 11:345, 1950.
- 50) *Clement, F. W.* — "Nitrous oxide-oxygen anesthesia" — Third edition. Lea & Febiger, 1951.
- 51) *Clutton, Brock, J.* — Death following neostigmine — "Brit. Med. J.", 1:1007, 1949.
- 52) *Cole, F.* — A new lethal dose of curare, with some observations on the pathology produced by large doses — "Anesthesiology", 7:190, 1946.
- 53) *Cole, F.* — The use of curare in anesthesia; a review of 100 cases — "Anesthesiology", 6:48, 1945.
- 54) *Collier, H. O. J. and Hall, R. A.* — Pharmacology of dimethyl d-tubocurarine iodide in relation to its clinical use — "Brit. Med. J.", 1:1293, 1950.
- 55) *Comroe, J. H. and Dripps, R. D.* — The histaminic-like action of curare and tubocurarine injected intracutaneously and intra-arterially in man — "Anesthesiology", 7:260, 1946.
- 56) *Corbett, C. E.* — Bases farmacodinâmicas e clínicas da terapêutica pela coramina — "Arq. Cirur. Clin. Exper.", 3:31, 1939. Suplemento.
- 57) *Cotnam, H. B.* — The history and clinical uses of curare — "McGill Med. J.", 13 April 1944.
- 58) *Cowan, S. L.* — "J. Physiol.", 93:206, 1938. Cit. em 178.
- 59) *Cowen, J.* — Toxic effects of myanesin — "Lancet", 1:965, 1948.
- 60) *Craig, L. E.* — Curariform activity and chemical structure — "Chem. Rev.", 42:285, 1948.
- 61) *Crum, Brown A. and Fraser, T. R.* — "Trans. Roy. Soc. Edinburgh", 6:288, 461, 556, 1869. Cit. em 90.
- 62) *Cullen, S. C.* — Clinical and Laboratory observations on the use of Curare during inhalation anesthesia — "Anesthesiology", 5:166, 1944.
- 63) *Cullen, S. C.* — Curare its rational use as an adjunct to anesthesia — "Surgery", 20:200, 1946.
- 64) *Dale, H. W. L.* — Bleeding and anesthesia — "Proc. Roy. Soc. Med.", 41:568, 1948.
- 65) *Dallemagne, M. J.* — "Aspects actuels de l'Anesthesiologie" — Masson et Cie., 1949.
- 66) *Davenport, H. T. and Prime, F. J.* — Anesthesia for cesarean operation — "Brit. Med. J.", 1:1347, 1950.
- 67) *Davenport, H. T.* — The use of d-tubocurarine chloride for caesarean section. A report of 210 cases. — "Brit. J. Anesth.", 23:66, 1951.
- 68) *Davies, D. L. and Lewis, A.* — Effects of Decamethonium Iodide (C 10) on respiration and on induced convulsions in man — "Lancet", 1:775, 1949.
- 69) *Davis, N. and Karp, M.* — Dosage guide for administration of halogen salts of d-tubocurarine dimethyl ether — "C. R. Anesth. Analg.", 30:47, 1951.

- 70) Davison, T. C. and Letton, A. H. — "Surgeon", 13:437, 1947. Citado em 157.
- 71) Dawkins, M. — "Brit. Med. J.", 1:111, 1947. Cit. em 106.
- 72) Delay, J. et Stevenin, L. — Le curare dans l'électrochoc — "Journées Therapeutiques de Paris", 1948.
- 73) Delcourt, A. — Curare et péristaltisme intestinal — "Acta Gastroent. Belg.", 13:54, 1950.
- 74) Depaulis — "These Med. Bordeaux", 1947, 48. Cit. em 73.
- 75) Dinnick, O. P. — Myanesin in anesthesia — "Proc. Roy. Soc. Med.", 41:604, 1948.
- 76) Donovan, J. F. — "Lancet", 1:634, 1947. Cit. em 81.
- 77) Elder, R. O. — Consideraciones sobre el uso del curare en anesthesia general — "Rev. Ass. Med. Argent.", 61:425, 1947.
- 78) Elleker, A. E. — Decamethonium Iodide as a curarizing agent in general anesthesia — "Brit. Med. J.", 2:398, 1950.
- 79) Enderby, G. E. H. — Myanesin and hemolysis — "Proc. Roy. Soc. Med.", 41:602, 1948.
- 80) Enria, M. G. — Le curare intra-artériel en thérapie vasomotrice — "Journées Therapeutiques de Paris", 1948.
- 81) Evans, F. T. — "Modern practice in anesthesia" — Butterworth & Co., 1949.
- 82) Everett, G. M. — Pharmacological studies of d-tubocurarine and other curare fractions — "J. Pharmacol.", 92:3, 1948.
- 83) Fairley, H. B. — Prolonged intercostal paralysis due to a relaxant — "Brit. Med. J.", 2:986, 1950.
- 84) Faria, M. e Araujo Silho, E. — Mianesinização em anestesia — "Cir. Farmácia", 162:587, 1949.
- 85) Faure, Ch. L. — De l'emploi du curare en chirurgie thoracique — "Anesthesie et Analg.", 7:109, 1950.
- 86) Faye — Cit. em 137.
- 87) Fegler, G. — "J. Physiol.", 100:417, 1942. Cit. em 226.
- 88) Feinberg, S. M.; Malkiel, S. and Feinberg, A. R. — "The Antihistamines" — The Year Book Publ., Inc., 1950.
- 89) Ferrari, W. e Costa, E. — Il farma 939 é capace di antagonizzare l'azione paralizzante del curaro — "Boll. Soc. Ital. Sperim.", 25:20, 1949.
- 90) Ferreira, P. C. — Sínteses de novos compostos potencialmente curarizantes — Tese docência livre, Fac. Farm. Odontol. Univ. S. Paulo, Brasil, 1951.
- 91) Fessard, A. et Posternack, J. — Les mécanismes élémentaires de la transmission synaptique — "J. Physiologie", 42:319, 1950.
- 92) Foregger, R. — Fatalities following curare — "J. A. M. A.", 142:1344, 1950.
- 93) Franck, C.; Grandpierre, R. et Arnould, P. — — Action du curare (d-tubocurarine) sur le tonus et la motricité de l'intestin grêle — "J. Physiologie", 42:143, 1950.
- 94) Fuller, J. D. — Use of slowly absorbed suspension of d-tubocurarine chloride in traumatic injury — "J. A. M. A.", 143:789, 1950.
- 95) Gammon, G. D. and Curchill, J. A. — Effects of myanesin upon the central nervous system — "Am. J. Sc.", 217:143, 1949. Cit. em 14.
- 96) Gandefroy — Traitement des algies pelviennes, et en particulier de la dysmenorrhée par le curare — "Soc. Med. et An. Clin.", Lille, 12-7-195z. "Presse Méd.", 27:571, 1951.

- 97) *Gelato, D.* — Curare et asthme bronchique — “*Riforma Med.*”, 64:162, 1950. Res. em “*Presse Med.*”, 59:131, 1950.
- 98) *Gelato, D.* — Splenocontrazione ed iperglobulia provocata dal curaro — “*Settim. Med.*”, 38:77, 1950.
- 99) *Gibert* — Le curare en chirurgie courante — “*Journ. Region Sud-Est*”, 1-4-1950. “*Pres. Méd.*”, 58:1134, 1950.
- 100) *Girardi, A.* — Sulla disintossicazione della mianesina nell’organismo — “*Giorn. Ital. Anestesiol.*”, 16:540, 1950.
- 101) *Goodman, L.* and *Gilman, A.* — “The pharmacological basis of therapeutics” — *McMillan*, 1941.
- 102) *Graham, J. D. P.* and *Heathcote, B. St. A.* — The relative susceptibility of the diaphragm, as compared with the limb muscles, to the effects of tubocurarine chloride — “*Brit. J. Anesth.*”, 22:17, 1950.
- 103) *Gray, T. C.* — Myanesin and hemolysis — “*Proc. Roy. Soc. Med.*”, 41:602, 1948.
- 104) *Gray, T. C.* — Tubocurarine chloride in caesarean section — “*Brit. Med. J.*”, 1:444, 1947.
- 105) *Gray, A. J.* — Decamethonium Iodide as a muscle relaxant in abdominal surgery — “*Lancet*”, 1:253, 1950.
- 106) *Gray, T. C.* — d-Tubocurarine chloride — “*Proc. Roy. Soc. Med.*”, 41:559, 1948.
- 107) *Greenfield, I.* — Convulsions during ether anesthesia controlled by curare (Intocostrin) — “*Anesthesiology*”, 10:299, 1946.
- 108) *Griffith, H. R.* and *Cullen, W. G.* — Myanesin as a muscle relaxant — “*C. R. Anesth. Analg.*”, 27:232, 1948.
- 109) *Griffith, H. R.* and *Johnson, G. E.* — Use of curare in general anesthesia — “*Anesthesiology*”, 3:419, 1942.
- 110) *Griffith, H. R.*; *Stephen, C. R.*; *Cullen, W. G.* and *Bourne, W.* — Myanesin as a muscle relaxant — “*Anesthesiology*”, 10:61, 1949.
- 111) *Grob, D.*; *Holaday, D. A.* and *Harvey, A. McG.* — *New Eng. J. Med.*”, 241:812, 1949.
- 112) *Grob, D.*; *Lilienthal, J. L.* and *Harvey, A. M.* — “*Bull. Johns Hopk. Hosp.*”, 80:299, 1947.
- 113) *Gross, E. G.* and *Cullen, S. C.* — The action of curare on the smooth muscle of the small intestine and on the blood pressure — “*Anesthesiology*”, 6:231, 1945.
- 114) *Guimarães, U. P.*; *Souza, A. P.* e *Brazil, O. Vital* — O “Kondrocurare” na anestesia por inalação — “*Rev. Brasil. Cirur.*”, 17:45, 1948.
- 115) *Guyton, A. C.* and *Reeder, R. C.* — Quantitative studies on the autonomic actions of curare — “*J. Pharmacol.*”, 98:188, 1950.
- 116) *Halpern, B. N.* et *Bourdon, G.* — Curare et Système Neuro-vegetatif — “*Sem. Hôp.*”, 24:2144, 1948.
- 117) *Harris, L. C.* and *Dripps, R. D.* — The use of decamethonium bromide for the production of muscular relaxation — “*Anesthesiology*”, 11:215, 1950.
- 118) *Harris, A. J.* — The management of anesthesia for congenital heart operations in children — “*Anesthesiology*”, 11:328, 1950.
- 119) *Harroun, P.* and *Hathway, H. R.* — The use of curare in anesthesia for thoracic surgery; preliminary report. — “*Surg., Gyn. and Obst.*”, 82:229, 1946.
- 120) *Harroun, P.*; *Beckert, F. E.* and *Fisher, C. W.* — The physiologic effects of curare and its use as an adjunct to anesthesia — “*Surg., Gyn. and Obst.*”, 84:491, 1947.

- 121) *Hartnett, L. J.* — Curare as an adjunct in the conduct of labor — "South. Med. J.", 43:277, 1950.
- 122) *Hay, J.* — Observations on the use of myanesin in psychiatric cases — "Canad. Mtd. Ass. J.", 60:224, 1949. Cit em 14.
- 123) *Henneman, E.; Kaplan, A. and Unna, K.* — A neuropharmacological study on the effect of myanesin (tolserol) on motor system — "J. Pharmacol. Exper. Therap.", 97:331, 1949.
- 124) *Hesselschweedt, D. W.; Rushia, E. L. and Cullen, S. C.* — A clinical evaluation of some new curare preparations — "Anesthesiology", 12:14, 1951.
- 125) *Hewer, A. J. H.; Lucas, B. G. B., Prescott, F. and Rowbotham, E. S.* — Decamethonium iodide as a muscle relaxant in anesthesia — "Lancet", 1:817, 1949.
- 126) *Hewer, L. C.* — "Recent advances in anesthesia and analgesia" — 6th. edit., Churchill, 1948.
- 127) *Hewer, T. F. and Wollmer, R. F.* — Death after myanesin anesthesia — "Lancet", 1:117, 1948.
- 128) *Hewer, T. F. and Wollmer, R. F.* — Death from renal anoxia after myanesin anesthesia — "Lancet", 2:909, 1947.
- 129) *Hobson, J. A. and Prescott, F.* — Comparison of Decamethonium Iodide with d-Tubocurarine in controlling electrically induced convulsions — "Lancet", 1:819, 1949.
- 130) *Holaday, D. A.* — Nitrous oxide-cyclopropane-curare anesthesia; a review of 200 cases. — "Anesthesiology", 10:426, 1946.
- 131) *Hoppe, J. O.* — A pharmacological investigation of 2,5-bis-(3-diethylaminopropylamino) benzoquinona-bis-benzylchloride (Win 2747); a new curarimimetic drug — "J. Pharmacol.", 100:333, 1950.
- 132) *Houssay, B. A. et al.* — "Fisiologia Humana" — II.^a ed., Ateneu, 1950.
- 133) *Hudon, F. and Beaudoin, R. A.* — Problems encountered with the administration of curare in anesthesia — "C. R. Anesth. Analg.", 26:164, 1947.
- 134) *Huguenard, P.* — L'action antichoc des curares — "Anesthesie et Analg.", 7:334, 1950.
- 135) *Huguenard, P.* — Effects et applications d'un curarisant de synthèse — "Bruxelles Méd.", 19:2059, 1949.
- 136) *Huguenard, P.* — Note preliminaire sur un di-ammonium quaternaire en C10 — "Anesthesie et Analg.", 7:414, 1950.
- 137) *Huguenard, P. et Boué, A.* — Un nouveau curarisant françois de synthèse, le 3697 R. P. — "Anesth. et Analg.", 7:55, 1950.
- 138) *Huguenard, P. et Martin, C.* — Le tri-metyl-octyl-ammonium en anesthésie — "Anesth. et Analgesie", 7:3361 1950.
- 139) *Hunt, C. C. and Kuffler, S. W.* — Pharmacology of the neuromuscular junction — "Pharmacol. Rev.", 2:96, 1950.
- 140) *Hultengren, N.* — Rachianesthésie et curare une combinaison dangreuse — "Nordisk Med.", 43:267, 1950. Res. em "Presse Méd.", 58:1314, 1950.
- 141) *Hunter, A. R.* — Decamethonium and hexamethonium — "Brit. J. Anesth.", 22:218, 1950.
- 142) *Hunter, A. R.* — Myanesin in hyperkinetic states — "Proc. Roy. Soc. Med.", 41:603, 1948.
- 143) *Imperati, L.* — Curare et choc (Correspondence) — "Presse Méd.", 58:1512, 1950.

- 144) *Jacobi, H. P.; Stoesz, P. A. and McIntyre, A. R.* — d-Tubocurarine chloride and enzyme activity — "J. Pharmacol.", 99:350, 1950.
- 145) *Jarcho, L. W.; Eyzaguirre, C.; Talbot, S. A. and Lilienthal Jr., J. L.* — Neuromuscular excitation: Responses of normal and denervated mammalian muscle to bistrimethylammonium decane (C10) and to d-Tubocurarine. — "Am. J. Physiol.", 162:475, 1950.
- 146) *Johnston, F.* — Use of curare to relieve dysmenorrhea — "Am. J. Obst. and Gynec.", 51:569, 1946.
- 147) *Kaada, B. R.* — Site of action of myanesin (mephenesin, tolserol) in the central nervous system — "J. Neurophysiol.", 13:89, 1950.
- 148) *Katzman, H.* — Curare in labor — "Southern Med. J.", 43:277, 1950. Da discussão de 121.
- 149) *Kelly, A. R. and Shideman, F. E.* — The relative role of the liver and kidneys in the detoxication of a standadized curare preparation (Intocostrin) — "J. Pharmacol.", 97:292, 1949.
- 150) *Kern, E.* — Decamethonium et anesthésie — "Anesthésie et Analg.", 7:419, 1950.
- 151) *Kern, E.* — Llanesthésie pour la sympathectomie dorsale et la sympathectomie dorso-lombaire — "Anesthésie et Analg.", 7:481, 1950.
- 152) *Kern, E.* — "Le curare en anesthésie" — Masson et Cie., 1950.
- 153) *Kern, E.* — Les éléments de sécurité dans la pratique de la curarisation en anesthésie — "Anesthésie et Analg.", 7:206, 1950.
- 154) *Kern, E.* — Respiration controlée — "Anesthésie et Analg.", 7:15, 1950.
- 155) *Kilian, H. et Maurath, J.* — "Deut. Med. Wocherft.", 74:946, 1949. Res. en "Sem. Hôp.", 26:4134 1950.
- 156) *Kimura, K. K.; Unna, K. and Pfeiffer, C. C.* — Diatropine derivatives as proof that d-Tubocurarine is a blocking moiety containing twin atropine-acetylcholine prosthetic groups — "J. Pharmacol.", 95:149, 1949.
- 157) *Kirby, D. B.* — Use of curare in cataract surgery — "Arch. Ophthalmol.", 43:678, 1950.
- 158) *Koppanyi and Vivino* — "Science", 100:474, 1944. Cit. em 169.
- 159) *Laborit, H.* — "L'Anesthésie Facilitée par les Synergies Médicamenteuses" — Masson & Cie., 1951.
- 160) *Laborit, H.* — Le curare a doses infra-liminaires — "Sem. Hôp.", 25:1606, 1949.
- 161) *Laborit, H.* — Réflexions sur la potencialisation des anesthésiques généraux et les anesthésies combinées — "Anesthésie et Analg.", 7:289, 1950.
- 162) *Laborit, H. et Chaillot, P.* — Le curare en obstetrique — "Jour. Therap.", Paris, 1948.
- 163) *Lamoureux, L. et Bourgeois-Gavardin, M.* — A propos d'un nouveau curarisant de synthèse, le Flaxedil (3697 R. P.) — "Union Med. Canada", 78:1164, 1949.
- 164) *Lande, M.* — Les accidentes du curare — "Presse Méd.", 58:775, 1950.
- 165) *Lande, M.* — Prévention du choc par le curare; retard dans les traumatismes importants — "Presse Méd.", 58:1039, 1950.
- 166) *Langhi, D. M.* — O curare nas reações postransfusionais não hemolíticas — "An. Paul. Med. Cirur.", 59:208, 1950.
- 167) *Leger, L.; Lande, M. et Ballade, R.* — Traitement par le curare de l'illusion douloureuse du membre absent, chez les amputés — "Anesthésie et Analg.", 7:539, 1950.

- 168) *Li, T. H.; Jacobs, B. R. and Aviado, D. M.* — Early depression by curare — “*J. Pharmacol.*”, 101:22, 1951.
- 169) *Longo, V. G.* — Antagonismo e sinergismo fra eserina e curari naturali e di sintesi — “*Rend. Ist. Sup. San.*”, 12:249, 1949.
- 170) *Longo, V. G.* — Il metodo delle 10 dosi mortali in respirazione artificiale como criterio dell'elettività dell'azione curarica — “*Rend. Ist. Sup. San.*”, 12:158, 1949.
- 171) *Lorenzini, L.* — Contributo alla conoscenza degli incidenti da curaro — “*Giorn. Ital. Anestesiol.*”, 16:546, 1950.
- 172) *Lund, I.* — Notre experience du curare — “*Anesthésie et Analg.*”, 7:184, 1950.
- 173) *Lyall, A.* — Myanesin in anesthesia; observations of 250 cases. — *Glasgow Med. J.*, 28:313, 1947. Cit. em 14.
- 174) *Maccawley* — Certain Actions of curare on the central nervous system — “*J. Pharmacol. Exper. Therap.*”, 97:129, 1949.
- 175) *Macculloch, W. S.* — Cit. em 82.
- 176) *Macedo, L. R. T. e Xavier, M. F.* — Curare e substâncias curarizantes. Do emprêgo do dimetil-éter da metil-bebeerina em medicina veterinária. — “*Bol. Inst. Vital Brasil*”, 5:115, 1945.
- 177) *MacFarlane, D. W.; Pelikan, E. W. and Unna, K. R.* — Evaluation of curarizing drugs in man — “*V. J. Pharmacol.*”, 100:382, 1950.
- 178) *Mac Farlane, D. W.; Unna, K. R.; Pelikan, E. W.; Cazort, R. J.; Sadowe, M. S. and Nelson, J. T.* — Evaluation of curarizing drugs in man — “*J. Pharmacol.*”, 99:226, 1950.
- 179) *MacIntosh, R. R.* — Death following injection of neostigmine — “*Brit. Med. J.*”, 1:852, 1949.
- 180) *McIntyre, A. R.* — “Curare, its history, nature and clinical use” — *Univers. Chicago Press*, 1947.
- 181) *McKeir, D. S.* — Case of tetanus treated with Decamethonium Iodide — “*Brit. Med. J.*”, 2:984, 1950.
- 182) *Magalhães, C. P.* — Anestesia em cirurgia abdominal — *Symposium de Anestesia, Recife, Brasil, 20-24 de julho de 1950.*
- 183) *Mahfouz, M.* — The fate of tubocurarine in the body — “*Brit. Med.*”, 4:295, 1949.
- 184) *Mallinson, F. B.* — A new synthetic curarising agent in anaesthesia — “*Lancet*”, 1:98, 1947. Cit. em 14.
- 185) *Mallinson, F. B.* — Death after myanesin anaesthesia — “*Lancet*”, 1:41, 1948.
- 186) *Mallinson, F. B.* — Some general aspects of the technique of curarisation — “*Proc. Roy. Soc. Med.*”, 40:598, 1947.
- 187) *Mallinson, F. B.* — The present position of myanesin in anesthesia. Clinical aspects. — “*Proc. Roy. Soc. Med.*”, 41:593, 1948.
- 188) *Marrazzi, A. S.; Rose, E. R. and King, E. E.* — Cerebral curarisation — “*J. Pharmacol.*”, 101:25, 1951.
- 189) *Marsh, D. F. and Herring, D. A.* — Curare compounds. VII) The curariform activity of calabash-curarine-I chloride. — “*J. Pharmacol.*”, 101:26, 1951.
- 190) *Marston, A. D.* — Current Therapeutics. II) Curare and curare-like drugs (myanesin) — “*Practitioner*”, 160:159, 1948. Cit. em 14.
- 191) *Martinetto, G.* — Il curaro, la sua azione neurovegetativa e gli effetti dell'iniezione nel seno carotideo — “*Giorn. Ital. Anestesiol.*”, 16:143, 1950.
- 192) *Mazzoni, P.* — La anestesia per la chirurgia del cuore e dei grossi vasi — “*Giorn. Ital. Anestesiol.*”, 16:385, 1950.

- 193) *Mazzoni, P. e Marghieri, L.* — Considerazioni sull'impiego di alcuni nuovi curarizzanti sintetici — "Giorn. Ital. Anestesiol.", 16:265, 1905.
- 194) *Mogey, G. A. and Young, P. A.* — The antagonism of curarizing activity by phenolic substances — "Brit. J. Pharm.", 4:359, 1949.
- 195) *Morrison, J. L. et al.* — Rate of disappearance from the blood and distribution in tissues of 3-(o tholoxyl)-1,2-propanediol (myanesin) — "Fed. Proc.", 7:246, 1948.
- 196) *Morrison J. L. et al.* — Distribution and rate of disposition of myanesin in dogs — "Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.", 68:339, 1948. Cit. em 14.
- 197) *Musgrove, A. H.* — Myanesin — "Anesthesia", 3:168, 1948.
- 198) *Mushin, W. W.* — Bleeding and d-Tubocurarine) — "Proc. Roy. Soc. Med.", 41:567, 1948.
- 199) *Mushin, W. W. and Rendell-Baker, L.* — Intravenous pethidine and flaxedil in anaesthesia for thoracic operations — "Brit. J. Anesth.", 22:235, 1950.
- 200) *Mushin, W.; Wien, R.; Mason, D. F. J. and Langston, G. T.* — Curare-like actions of tri-(diethylaminoethoxy)-benzene triethyliodide — "Lancet", 1:726, 1949.
- 201) *Newhouse, M. L.; Rochford, J. D. and Royston, G. R.* — Unusual complication of myanesin therapy in treatment of tetanus — "Brit. Med. J.", 2:981, 1950.
- 202) *Nieto, J. C.* — Contribution al estudio del curare — "An. 1.º Congr. Argent. de Anestesiol.", pág. 92, 1947.
- 203) *Noble, C. B.* — Myanesin in anesthesia — "Lancet", 1:192, 1948.
- 204) *Novaes, A. C.* — Emprêgo do curare em convulsoterapia — "Arq. Neuro-Psiq.", 5:347, 1947.
- 205) *Nunziata, I. y Forino, E. E.* — Pentothal sódico y curare. Su aplicación en cirugía general — "Prensa Méd. Argent.", 34:1750, 1947.
- 206) *Ogilvie, T. A.; Penfold, J. B. and Clendon, D. E. T.* — Gangrene following intra-arterial injection of myanesin, with a study of blood and myanesin mixtures — "Lancet", 1:947, 1948.
- 207) *Organe, G.* — Decamethonium iodide (bistrimethylammonium decane diiodide) in anesthesia — "Lancet", 1:773, 1949.
- 208) *Organe, G.; Paton, W. D. M. and Zaimis, E. J.* — Preliminary trials of bistrimethylammonium decane and pentanediiodide (C10 and C5) in man — "Lancet", 1:21, 1949.
- 209) *Oria, W. F.; Scasso, J. C. y Canellas, A.* — Curare en cirugía general — "Arch. Urug. Med. Cir. y Especial.", 32:188, 1948.
- 210) *Oria, W. F.; Scasso, J. C. y Canellas, A.* — Curare y torax abierto. Nota previa. — "Arch. Urug. Med. Cir. y Especial.", 32:395, 1948.
- 211) *Pal, J.* — "Centralbl. f. Physiol.", 14:255, 1900. Cit. em 178.
- 212) *Paton, W. D. M. and Zaimis, E.* — The pharmacological actions of polymethylene bis-trimethylammonium salts — "Brit. J. Pharmacol.", 4:381, 1949.
- 213) *Paton, W. D. M. and Zaimis, E.* — The pharmacology of curare and curarising substances — "Brit. J. Pharmacol.", 1:273, 1949.
- 214) *Paulson, J. A.; Lundy, J. S. and Essex, H. E.* — Narcosis with penthotal sodium alone compared to narcosis with penthotal sodium combined with (1) curare or (2) Myanesin — "Anesthesiol.", 10:387, 1949.

- 215) *Pelikan, E. W.; Unna, K. R.; MacFarlane, D. W.; Cazort, R. J.; Sadovo, M. S. and Nelson, J. T.* — Evaluation of curarizing drugs in man — “*J. Pharmacol.*”, 99:215, 1950.
- 216) *Pesle, P.* — L'anesthesiologie en neuro-chirurgie — “*Anesthesie et Analg.*”, 7:560, 1950.
- 217) *Pick, E. P. and Richards, G. V.* — The synergism of anesthetics and hypnotics with curare and curare-like alkaloids — “*J. Pharmacol.*”, 90:1, 1947.
- 218) *Pleasance, R. E.* — Curare — “*Brit. J. Anesth.*”, 21:2, 1948.
- 219) *Pondé, E.* — Tese (Catedrático Univ. Bahia, Brasil, 1949). O curare na terapêutica da espasticidade.
- 220) *Potter, J. K. and Pender, B. H.* — Anesthesia for caesarean section — “*C. R. Anesth. Analg.*”, 30:35, 1951.
- 221) *Poulsen, H.* — Antihistaminics as antidote against histamino-like effect of curare preparations — “*Nordisk Med.*”, 41:627, 1949. Res. em “*C. R. Anesth. Analg.*”, 30:56, 1951.
- 222) *Prado, P. A.* — O emprêgo do curare em cirurgia proctológica — “*Anais Paul. Med. Cir.*”, 55:25, 1948.
- 223) *Prescott, F. et al.* — “*Lancet*”, 2:80, 1946. Cit. em 232.
- 224) *Pugh, J. I. and Enderby, G. E. H.* — Haemoglobinuria after intravenous myanesin — “*Lancet*”, 2:387, 1947.
- 225) *Randall, L. O.* — Anticurarare action of phenolic quaternary ammonium salts — “*J. Pharmacol.*”, 100:83, 1950.
- 226) *Reuse, J.* — Physiologie et pharmacologie du curare — “*Jour. Therap. Paris*”, 1948.
- 227) *Riker Jr., W. F. and Wescoe, W. C.* — Direct action of prostigmine on skeletal muscle: its relationship to the choline esters — “*J. Pharmacol.*”, 88:58, 1946.
- 228) *Riker Jr., W. F. and Wescoe, W. C.* — Studies on the inter-relationship of certain cholinergic compounds — “*J. Pharmacol.*”, 100:454, 1950.
- 229) *Riley, R. F.* — Metabolism of myanesin (3-(o-toloxo)-1,2-propanediol) — “*J. Pharmacol.*”, 99:329, 1950.
- 230) *Richards, B. K.* — “*Am. Soc. Anesth.*”, 13:27, 1949. Cit. em 220.
- 231) *Richardson, A. P.; Morrison, J. L. and Walker, H. A.* — Pharmacologic studies on myanesin — “*Am. J. Med.*”, 4:465, 1948. Cit. em 14.
- 232) *Robson, J. M. and Keele, C. A.* — “*Recent advances in Pharmacology*” — Churchill, 1950.
- 233) *Rosnati, V.* — Ricerche sui curari di sintesi — “*Gazz. Chim. Ital.*”, 80:663, 1950.
- 234) *Rothberger, J. C.* — “*Arch. f. d. Ges. Physiol.*”, 87:177, 1901. Cit. em 178.
- 235) *Roux, M.* — Un nouvel ortho-curare français de synthese, le 3697 R. P. — “*Soc. Franç. Anesth. Analg.*”, 19-6-1947.
- 236) *Ruskin, A.; Ewalt, J. and Decherd, G.* — The electrocardiogram of a curarized human patients — “*Dis. Nerv. Syst.*”, 4:2, 1943.
- 237) *Salembier et Mallet-Guy* — Conditions de l'anesthesie dans la chirurgie biliaire sous controle manometrique et radiographique per-operatoire — “*Soc. Chirur. Lyon*”, 22-6-1950. “*Presse Med.*”, 58:849, 1950.
- 238) *Santos, J. C. e Soares, E. L.* — Tubocurarina y Flaxedil por via arterial — “*Gaz. Med. Portug.*”, 3:155, 1950. Seção de Anestesiá II Congr. Argentino y 1.º Lat.-Amer. Anestesiologia, 1949.
- 239) *Schlesinger, E. B.* — Curare. A review of its therapeutic effects and their physiological basis — “*Am. J. Med.*”, 1:518, 1946.

- 240) *Scurr, C. F.* — A comparative review of the relaxants — “*Brit. J. Anesth.*”, 23:103, 1951.
- 241) *Senise, M. N.* — O emprêgo do curare na convulsoterapia pelo eletrochoque — “*Arq. Clin.*”, 5:3, 1947.
- 242) *Senneville et Herbeau* — Curarisation en chirurgie gastrique; son application à l’anesthésie à l’ether en circuit ouvert. — “*Lille Chis.*”, 4:32, 1949. Res. em “*Anesthésie et Analg.*”, 7:131, 1950.
- 243) *Serafino et Fabre* — Spasme de la glotte et curare — “*Journ. Region. Sud-Est*”, 1-4-1950. “*Presse Med.*”, 58:1134, 1950.
- 244) *Silva, M. R. and Schild, H. O.* — The release of histamine by d’tubocurarine from the isolated diaphragm of the rat — “*J. Physiol.*”, 109:448, 1949.
- 245) *Smith, S. M.; Brown, H. O.; Toman, J. E. P. and Goodman, L. S.* — The lack of cerebral effects of d-tubocurarine — “*Anesthesiology*”, 8:1, 1947.
- 246) *Soares, E. L.* — Curarizantes naturais e sintéticos — “*Gaz. Med. Port.*”, 3:157, 1950. Seção de anestesia do II Congr. Argent. y 1.º Lat.-Amer. Anestesiologia, 1949.
- 247) *Sollmann, T.* — “*A manual of Pharmacology*” — Saunders, 1948.
- 248) *Souza, A. P.* — La anestesia intravenosa con la mezcla tionembutal curare — “*Rev. Argentina de Anest., Analg.*”, 10:189, 1948.
- 249) *Stephen, C. R. and Chandý, J.* — Cliniral and experimental stonies with myanesin (Preliminary report) — “*Canad. Med. Ass. J.*”, 57:463, 1947.
- 250) *Stephens, H. B.; Harroun, P. and Berkert, F. E.* — The use of curare in anesthesia for thoracic surgery — “*J. Thorac. Surg.*”, 16:50, 1947.
- 251) *Stoelting, V. K., Graf, J. P. and Theye, R. A.* — The use of metubine iodide in anesthesiology — “*C. R. Anesth. Analg.*”, 29:282, 1950.
- 252) *Stoelting, V. K.; Graf, J. P. and Vieira, Z.* — Use of a new curarizing drug, di-methyl-ether of d-tubocurarine iodide as an adjunct to anesthesia — “*C. R. Anesth. Analg.*”, 28:130, 1948.
- 253) *Swanson, E. F.; Henderson, F. G. and Chen, K. K.* — Di methyl ether of d-tubocurarine iodide — “*J. Lab. Clin. Med.*”, 34:516, 1949.
- 254) *Swerdlow, M.* — Large dose of curare — “*Brit. Med. J.*”, 2:232, 1949.
- 255) *Takaoka, K.* — Comunicação pessoal, 1950.
- 256) *Toman, J. E. P.* — Cit. em 82.
- 257) *Torrens, J. A.; Edwards, P. M. and Wood, M. W. W.* — Myanesin in tetanus — “*Lancet*”, 2:807, 1948.
- 258) *Tricieri F. E.* — Importancia de la anestesia en cirugía cardiovascular — “*Prensa Argent.*”, 37:277, 1950.
- 259) *Unna, K. R.; Pelikan, E. W.; MacFarlane, D. W. and Sadove, M. S.* — Evaluation of curarizing drugs in man — IV. “*J. Pharmacol.*”, 100:201, 1950.
- 260) *Unna, K. R.; Pelikan, E. W.; MacFarlane, D. W.; Cazort, R. J.; Sadove, M. S.; Nelson, J. T. and Drucker, A. P.* — Evolution of curarizing drugs in man — I. “*J. Pharmacol.*”, 98:318, 1950.
- 261) *Unna, K. R.; Pelikan, E. W.; MacFarlane, D. W.; Cazort, R. J.; Sadove, M. S. and Nelson, J. T.* — Evaluation of curarizing agents in man — “*J. A. M. A.*”, 144:448, 1950.
- 262) *Valdoni, P.* — Osservazioni cliniche sull’impiego del curarizzante 362 I. S. — “*Rend. Ist. Sup. San.*”, 12:255, 1949.
- 263) *Van Maanen, E. F.* — The elimination of d-tubocurarine in the rat — “*J. Pharmacol.*”, 100:362, 1950.

- 264) *Wall, R. L.* — Curare in genito-urinary surgery — "Urol. Cutan. Rev.", 51:151, 1947.
- 265) *Waquet* — Curare et prostigmine. Deux cas de mort par syncope-cardiaque — Reunion Med.-Chirurg. de Saigon-Chalon, 23-6-1950. "Sem. Hôp.", 26: 4817, 1950.
- 266) *Weerdt, W. L.* — Le curare en chirurgie gynécologique et obstétricale — "Anesthesie et Analg.", 7:137, 1950.
- 267) *Wescoc, W. C.; Green, R. E.; McNamara and Krop, S.* — The influence of atropine and scopolamine on the central effects of D. F. P. — "J. Pharmacol.", 92:63, 1948.
- 268) *Wescoc, W. C.; Riker Jr., W. F. and Beach, V. L.* — Studies on the interrelationships of certain cholinergic compounds — I. "J. Pharmacol.", 99:265, 1950.
- 269) *Whitacre, R. J. and Cressman, P. G.* — Choices of anesthesia for operative vaginal and abdominal delivery — "J. A. M. A.", 145:1118, 1951.
- 270) *Whitacre, R. J. and Fisher, A. J.* — Clinical observations on the use of curare in anesthesia — "Anesthesiology", 6:124, 1945.
- 271) *Whitacre, R. J. and Fisher, A. J.* — Curare in caesarean section — "C. R. Anesth. Analg.", 27:164, 1948.
- 272) *Wien, W. V.* — L'anesthésie dans la chirurgie de l'hypertension — "Acta Chir. Belg.", 5:354, 1950.
- 273) *Wilson, H. B.* — Use of myanesin in anesthesia — "Proc. Roy. Soc. Med.", 41:605, 1948.
- 274) *Wilson, H. B. and Gordon, H. E.* — Myanesin as an aid to anesthesia in children — "Lancet", 1:467, 1948.
- 275) *Wilson, H. B.; Gordon, H. E. and Raffan, A. W.* — Dimethyl ether of d-tubocurarine iodide as a curarizing agent in anesthesia for thoracic surgery — "Brit. Med. J.", 1:1296, 1950.
- 276) *Winter, C. A.* — The potentiating effect of antihistaminic drugs upon the sedative action of carbaturates — "J. Pharmacol.", 94:7, 1948.
- 277) *Winter, C. A. and Lehman, J. T.* — Studies on synthetic curarizing agents — "J. Pharmacol.", 100:489, 1950.
- 278) *Wiot, A. et Hartung, L.* — Le curare en chirurgie thoracique — "Jour. Regionales du Sud-Est . "Presse Méd.", 58:1134, 1950.
- 279) *Wiot, A. et Hartung, L.* — La prostigmine antidote du curare — "Jour. Region. Sud-Est. 1-4-1950. "Presse Méd.", 58:1134, 1950.
- 280) *Wynngarden, J. B. et al.* — Proc. Soc. Exper. Biol. Med.", 66:256, 1947. Cit. em 227.
- 281) *Wynngarden, J. B.; Tieche, H. L. and Seevers, M. H.* — On the pharmacology of myanesin, with particular reference do its intramuscular administration — "Anesthesiology", 10:529, 1949.
- 282) *X.* — Neuromuscular blocking by drugs — "J. A. M. A.", 145:322, 1951. Editorials and comments.
- 283) *Young, M.* — Abdominal relaxation with decamethonium iodide (C10) during caesarean section — "Lancet", 1:1052, 1949.