

AÇÃO CURARIZANTE DA PROCAINAMIDA (*)

OSWALDO VITAL BRAZIL

Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo

e

GIL SOARES BAIRÃO

Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo

AP 599

Tem sido grande nos últimos anos o número de novas substâncias introduzidas no arsenal da anestesiologia, visando os mais diversos efeitos. Por essa razão, com freqüência o paciente recebe várias drogas no decurso de uma anestesia, o que poderá desencadear fenômenos não previstos pelo anestesista, se bem que explicáveis às vezes pela ação de mais de uma droga em certo território do organismo. O fato assume maior importância quando se consideram os efeitos colaterais de novos agentes empregados.

A literatura refere uma ação curarizante da procaína. Particularmente interessante é o trabalho de Harvey (1939), que verificou o efeito bloqueador da procaína intra-arterial na sinapse neuromuscular do gato, observando ainda um efeito sinérgico com o curare, e chamando a atenção para o cuidado que deve ser tido com o emprego dessa droga em pacientes portadores de miastenia grave. Jaco e Wood (1944) confirmam esse efeito bloqueador da procaína por via arterial em gatos. Por outro lado, Bergmann (1950) pelo estudo de reflexos e não de preparação neuromuscular, conclui que os efeitos terapêuticos da procaína no tétano não são devidos a uma ação neuromuscular. Contudo, Atanackovic e Dalgaard-Mikkelsen (1950) falam mesmo em paralisia do diafragma devida a bloqueio neuromuscular pela procaína, em cães. Em anestesia, tivemos ocasião de lembrar a possibilidade

(*) Trabalho apresentado no Departamento de Anestesiologia da Associação Paulista de Medicina, em 22 de dezembro de 1952.

de um sinergismo procaína-curare, sugerido pela observação clínica (G. S. Bairão, 1951).

A respeito da procainamida nada encontramos na literatura em relação a um efeito neuromuscular.

No presente trabalho procuramos verificar experimentalmente se a procainamida exerce alguma ação bloqueadora na sinapse neuromuscular; se existe sinergismo entre êsse bloqueio e o determinado pelo curare; se êsse bloqueio é antagonizado por uma droga anti-curare; e finalmente comparar a ação curarizante da procainamida com a da procaína.

Material e método

Utilizamos a preparação neuromuscular ciático-gastrocnêmio, sendo realizadas as experiências em 10 ratos e 10 cobaios. Os animais foram anestesiados por via intraperitoneal, tendo sido empregado o hidrato de cloral a 10 % na dose de 2,7 cc dessa solução por Kg/pêso em média para os ratos; e o Dial na dose de 0,6 cc em média para os cobaios.

Os animais eram traqueotomizados, sendo introduzida uma cânula na traquéia, seja para facilitar a respiração, seja para uma eventual necessidade de respiração artificial. Esta, quando exigida, foi praticada por meio de ar fornecido por um cilindro de ar comprimido.

Uma das jugulares era isolada e cateterizada para a administração das drogas em estudo. A via intravenosa pareceu-nos preferível por ser esta a empregada em anestesia, e, daí, a maior probabilidade de aplicação clínica dos resultados que fôssem encontrados. O ciático era ligado e seccionado tão próximo quanto possível da coluna, sendo também cortado o ciático poplíteo externo. Usamos excitação bipolar: o tronco nervoso era colocado entre dois elétrodos constituídos de duas alças de algodão embebidas de sôro fisiológico, e suspensas de dois fios de prata enegrecida. As excitações eram fornecidas por estimulador eletrônico. A intensidade dos estímulos foi sempre supramaximal (1 a 2 volts), e sua frequência na maioria das vezes, de 0,5 ciclos por segundo. Para a obtenção de tétano empregamos a ciclagem de 50 a 100 ciclos por segundo.

A observação dos efeitos das drogas sôbre a sinapse neuromuscular foi feita pelo registro isotônico das contrações do gastrocnêmio. Para a excitação direta do músculo usamos como elétrodo ativo uma agulha curva curvada na massa muscular.

As drogas empregadas foram as seguintes: cloridrato de procainamida (Pronestyl "Squibb"); Ro 2-3198 (cloreto de 3-hidroxifenildimetilamônio), Tensilon, fornecido graças à gentileza de Hoffmann-La Roche; cloridrato de d-tubo-curarina (Intocostrina T "Squibb"); iodeto de decametônio (Syncurin, fornecido graças à gentileza de Burroughs-Wellcome); e cloridrato de procaína.

Resultados

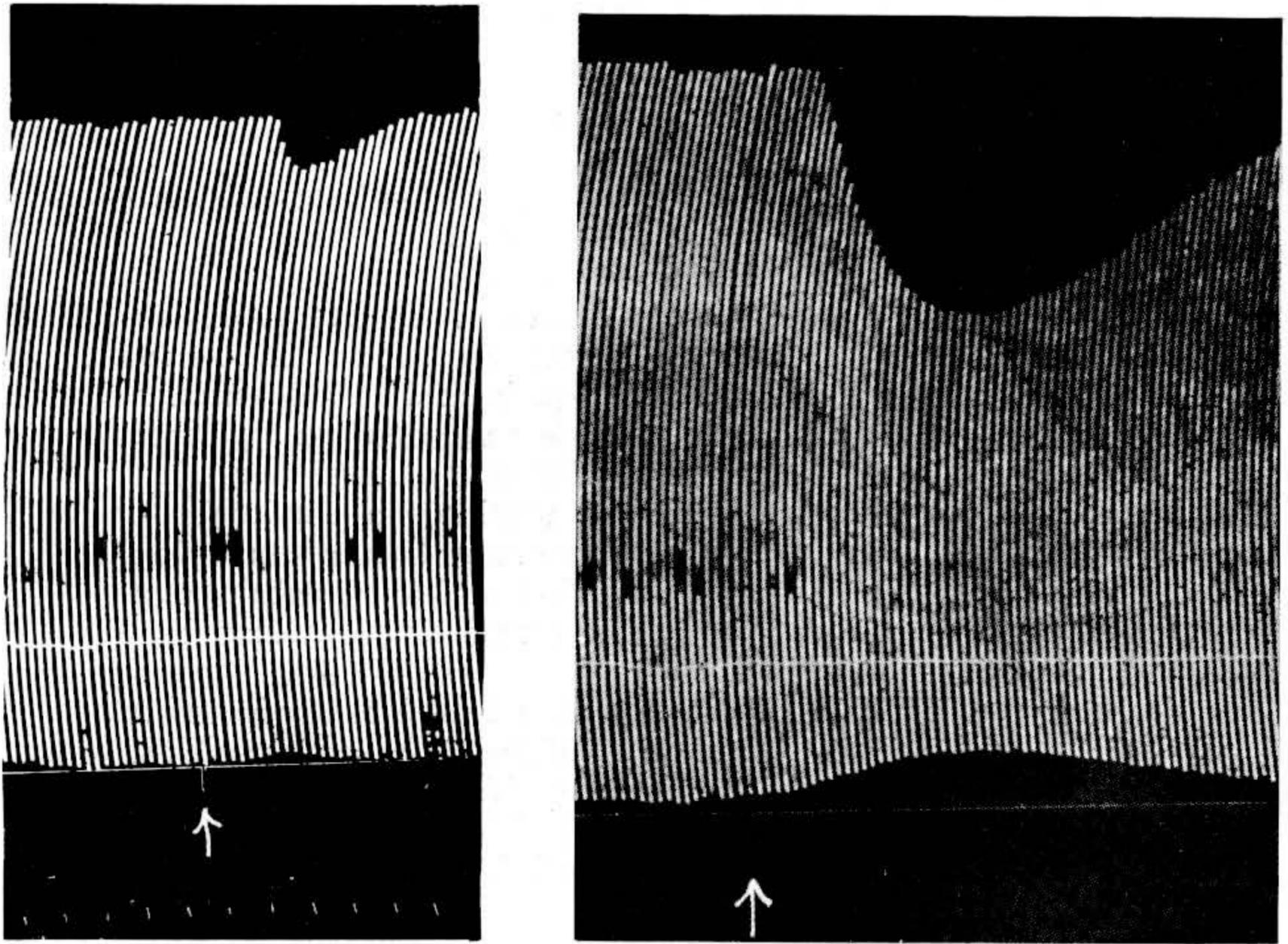
I) *Ação neuromuscular* — Em ambas as espécies animais ensaiadas, verificamos que bloqueio neuromuscular parcial à excitação indireta é fenômeno constante e de curta duração subsequente à injeção venosa de procainamida em doses ao redor de 40 a 60 mg. p/Kg., podendo ocorrer mesmo com doses em torno de 20 mg. p/Kg. (Fig. 1, I e II). Bloqueio completo é, entretanto, dificilmente obtido. Com a injeção de uma dose única, superior às antes mencionadas, nunca se manifestou em nossas experiências, pois, os animais morriam, apesar de praticada a respiração artificial, antes que o bloqueio se estabelecesse. Com a repetição das injeções de procainamida, foi-nos possível obtê-lo no cobaio, espécie que nos pareceu mais sensível do que o rato à ação neuromuscular do "Pronestyl".

Afora esse bloqueio parcial ou mesmo total à excitação indireta, com estímulos isolados ou de baixa frequência (0,5 c/s), verificamos a ocorrência do fenômeno de inibição de Wedensky à excitação com estímulos tetanizantes (50 a 100 c/s) (Fig. 1, III). Este fenômeno, como se sabe, pode ser evidenciado durante a curarização ligeira mesmo quando não há bloqueio a estímulos isolados (O. Vital Brazil, 1949).

A excitabilidade direta do músculo não é abolida pela procainamida. É o que comprova a experiência cujo gráfico reproduzimos na fig. 2. Pela injeção venosa de várias doses de procainamida, o gastrocnêmio não mais respondia à excitação do nervo, ao passo que a estimulação direta do músculo continuava a ser eficiente. A sua ação deve se realizar, portanto, na junção mio-neural, ou seja, a procainamida é uma droga que exerce efeito curarizante.

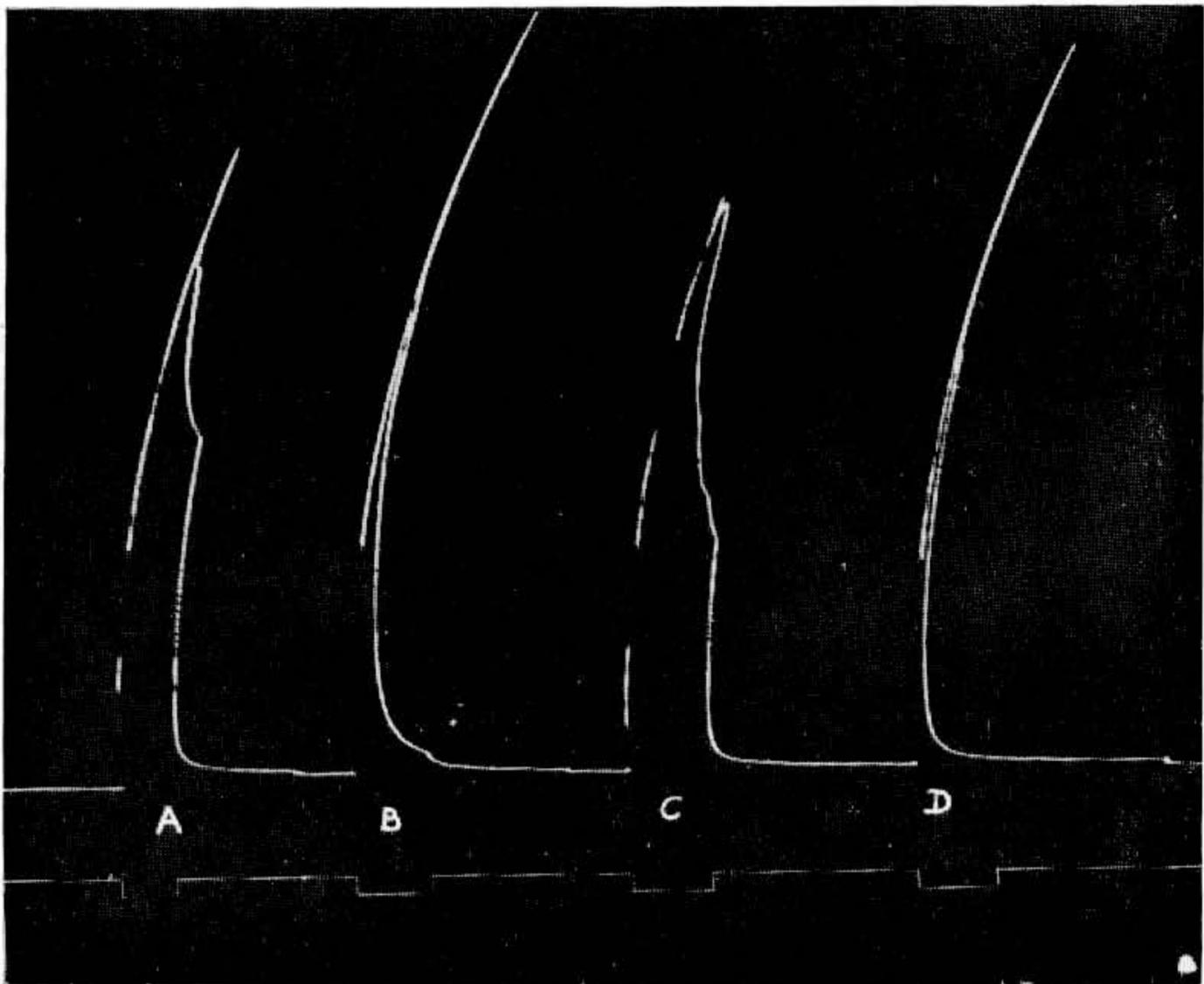
II) *Efeitos sobre a respiração* — A procainamida no animal anestesiado produz depressão respiratória e mesmo apnéia nas doses que empregamos para obtenção de bloqueio neuromuscular parcial. A respiração artificial permite manter vivo o animal na ocorrência de paragem dos músculos respiratórios, que foi, quase sempre, de curta duração. As experiências realizadas não permitem decidir se essa paragem dos músculos respiratórios obedece a mecanismo periférico ou central. Deixaram-nos, porém, a impressão de que é por ação nos centros respiratórios que ela se processa, pois sóe ocorrer quando os fenômenos curarizantes (avaliados no ciático gastrocnêmio) são relativamente discretos como relatamos anteriormente. Cabe aqui referir outro efeito central da procainamida que nos foi dado observar: animais que no momento da injeção manifestaram sinais de anestesia superficial passaram a ficar sossegados após receberem a procainamida, mesmo nas doses da ordem de 20 mg. p/Kg.

III) *Ação cumulativa da procainamida* — No decurso das experiências tivemos ocasião de observar que doses idênticas de



I

II



III

Fig. 1 — Exp. n.º 1 (14-10-52) — Rato 470 g. Hidrato de Cloral.
 Em I, 20 mg de procainamida. Em II, 30 mg de procainamida. Em III,
 Fenômeno de Wedensky logo a seguir II. A e C excitação 50 c/s;
 B e D excitação 100 c/s.

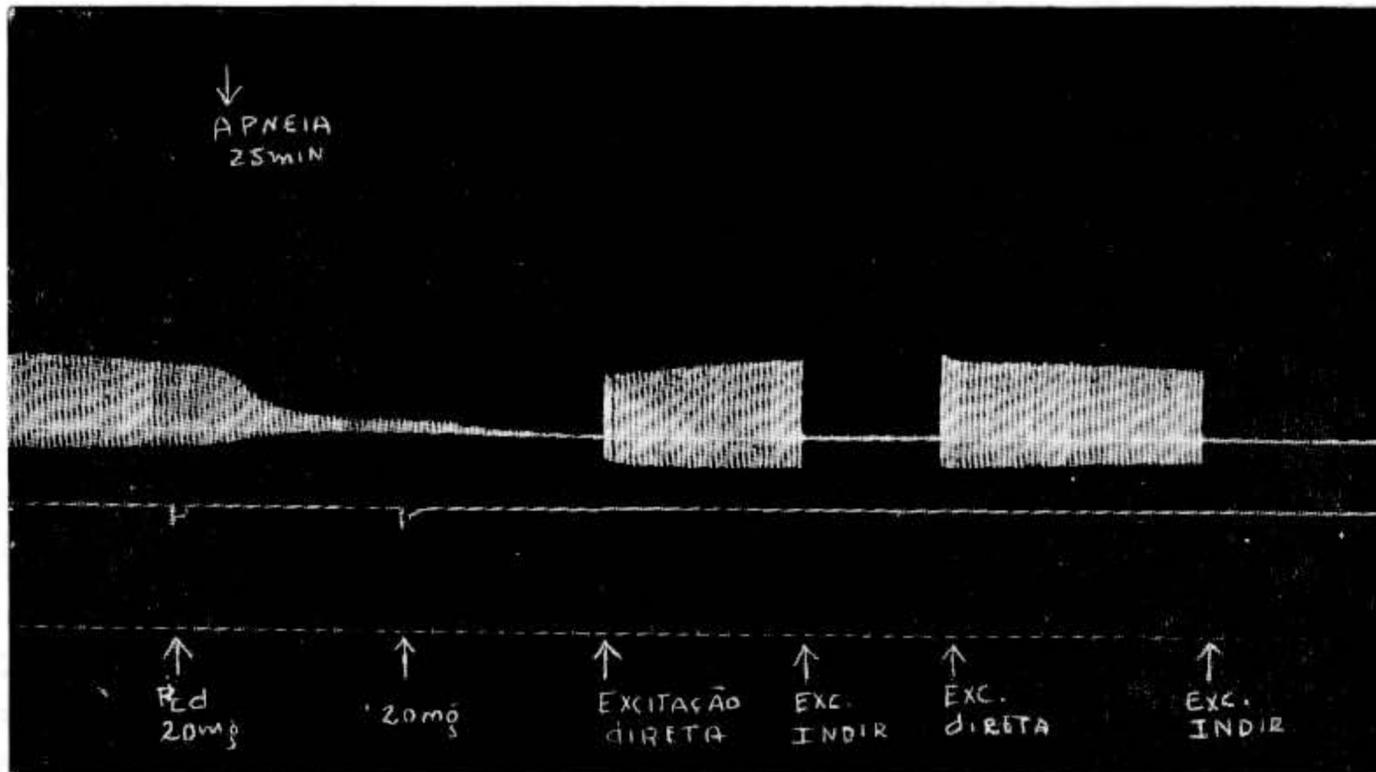


Fig. 2 — Exp. n.º 18, 1.º gráfico (16-12-52) — Cobaio 485 g. D'ál. Doses repetidas de 20 mg de procainamida num total de 140 mg levaram a bloqueio total da sinapse e à apnéia. Na figura: As duas últimas doses de 20 mg de procainamida. A excitação direta do músculo é seguida de contração muscular ao passo que a indireta não.

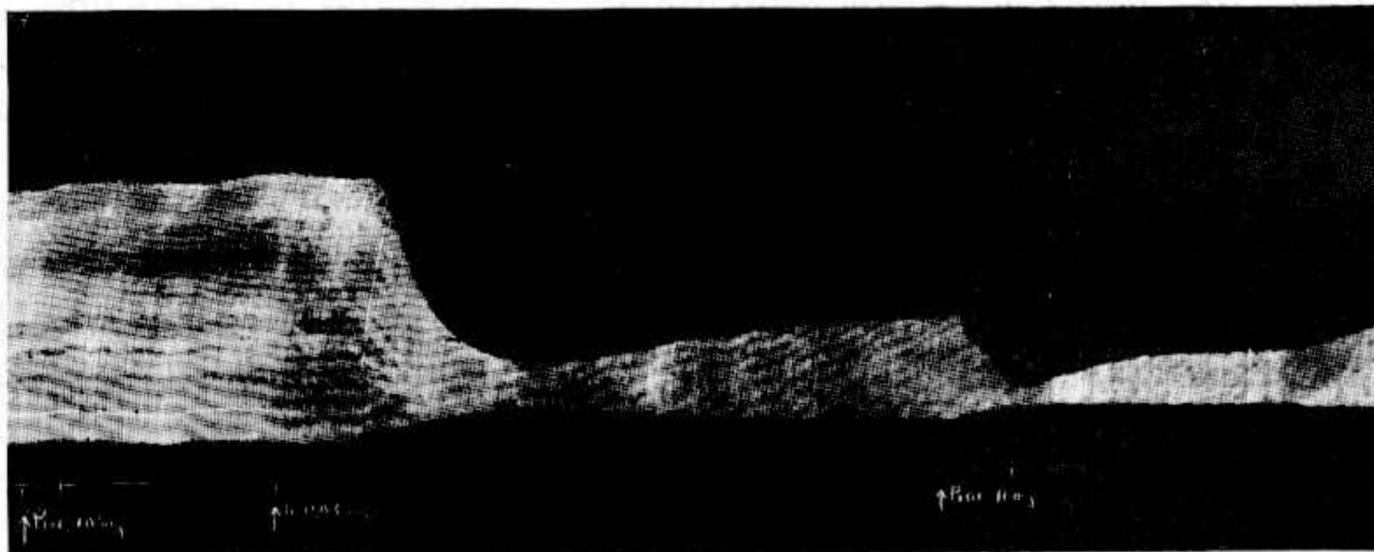


Fig. 3 — Exp. n.º 9, 1.º gráfico (28-10-52) — Rato 330 g. Hidrato de Cloral. A aplicação de procainamida de 10 mg não alterou o miograma. Aplicados 0,03 mg de d-tubocurarina CI houve bloqueio neuro-muscular intenso. Na fase de regressão desta a mesma dose de 10 mg de procainamida mostrou efeito sinérgico.

procainamida provocam efeito neuromuscular cada vez mais acentuado, quando aplicadas a intervalos pequenos.

IV) *Sinergismo com agentes curarizantes* — Tendo sido demonstrado o efeito neuromuscular da procainamida, procuramos verificar a existência de um provável sinergismo entre agentes curarizantes e aquela substância. Escolhemos duas drogas curarizantes de tipo de ação diferente: a d-tubocurarina e o decametônio. Com relação a ambas, a procainamida apresentou notável ação sinérgica (fig. 3, para a d-tubocurarina e fig. 4 (I), para o decametônio).

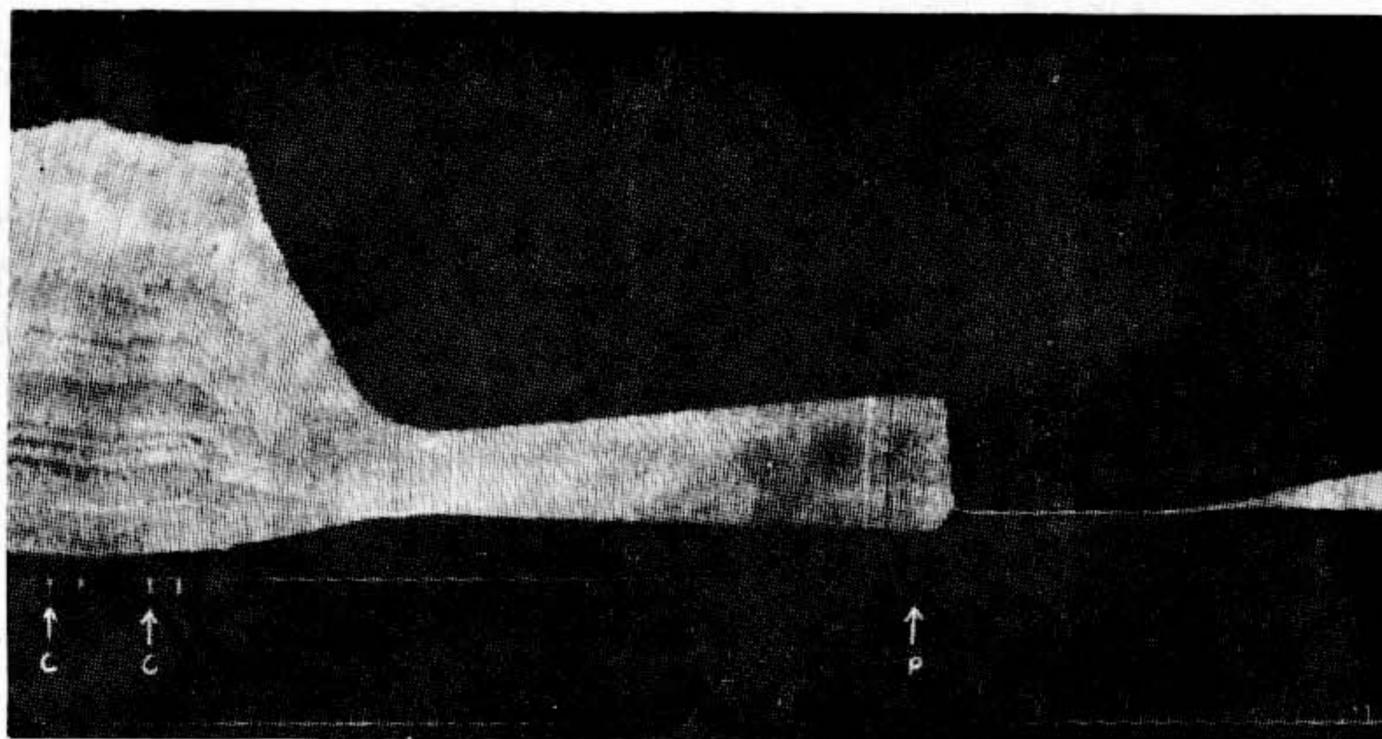
Injetamos o agente curarizante em dose capaz de trazer bloqueio neuromuscular e na fase de descurarização, a procainamida. A dose desta substância capaz de um efeito sinérgico é bastante pequena, atingindo a 1/7 (ou sejam 9 mg. p/Kg.) da que por si só traz bloqueio acentuado. O sinergismo contudo tamb-m foi observado administrando primeiro procainamida e depois d-tubocurarina, tendo sido verificado que a dose bloqueadora desta ficou reduzida de 1/3 aproximadamente.

V) *Antagonismo procainamida-Tensilon*¹ — Procuramos verificar se uma droga de efeito nitidamente anti-curare como o Tensilon, era também antagônica da procainamida na sinapse neuromuscular.

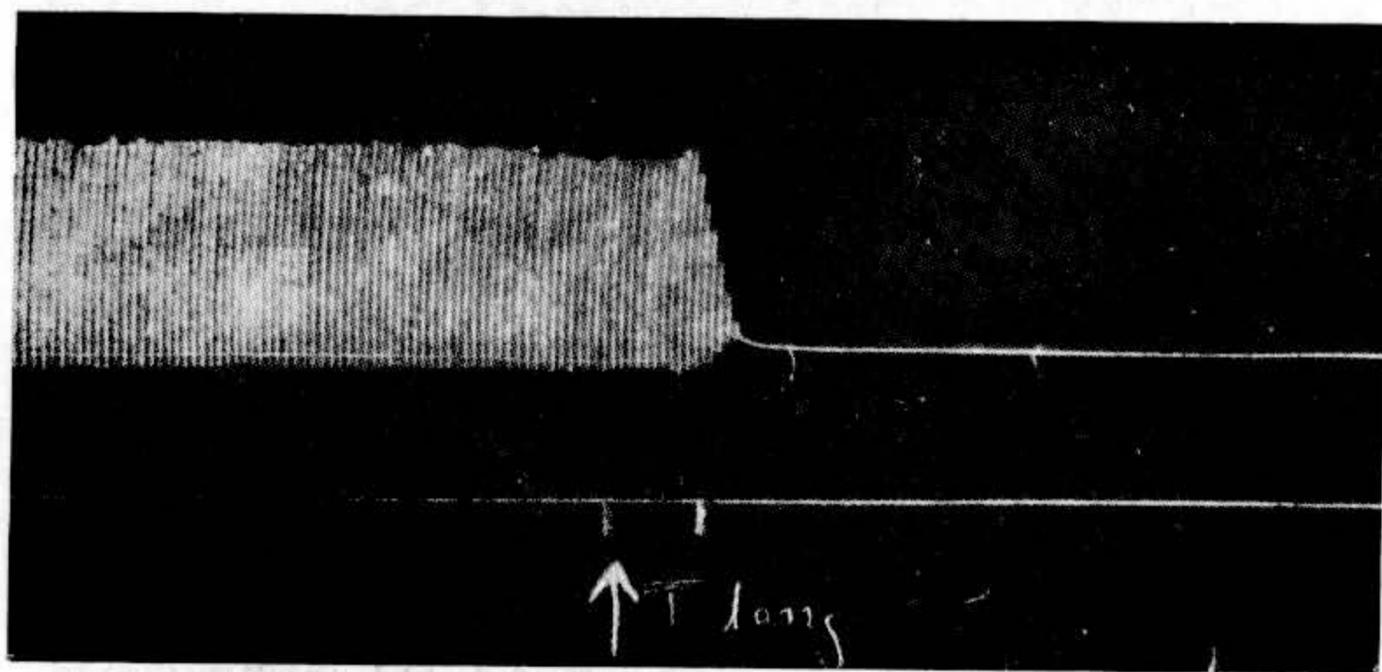
O Tensilon empregado em doses médias que restituem, portanto, no cobaio a excitabilidade indireta ao animal curarizado pela d-tubocurarina, não foi capaz de exercer qualquer efeito sobre a amplitude das contrações do gastrocnêmio excitado indiretamente e deprimida pela procainamida. Subseqüentemente à injeção de dose muito grande de Tensilon, porém, verificamos aumento ligeiro e fugaz das contrações, seguido de depressão que se acentuou por nova injeção do Tensilon (fig. 5, I e II). Por outro lado, o Tensilon não foi capaz de exercer efeito inibidor sobre o fenômeno de Wedensky.

Jaco e Wood (1944), descrevem efeito depressor muito acentuado da procaína sobre a amplitude das contrações aumentadas pela ação da neostigmina, em doses que apenas ligeiro efeito exercem sobre a amplitude das contrações normais de um músculo, excitado indiretamente com choques maximais. Em nossas experiências a procainamida em doses pequenas (15-30 mg. p/Kg.), foi capaz de deprimir a amplitude das contrações, aumentadas pela injeção de Tensilon (fig. 6). O fenômeno pareceu-nos, porém, menos intenso do que o observado com a procaína pelos autores antes mencionados.

Devemos finalmente assinalar o interessante fato do Tensilon suprimir o bloqueio neuromuscular que se estabelece pela injeção venosa de procainamida no animal ligeiramente curarizado pela d-tubocurarina (fig. 7), e agravar esse bloqueio quando injetado no animal curarizado por decametônio-procainamida (fig. 4, II). Lembramos que o Tensilon possui efeito sinérgico ao C 10 na junção mioneural.

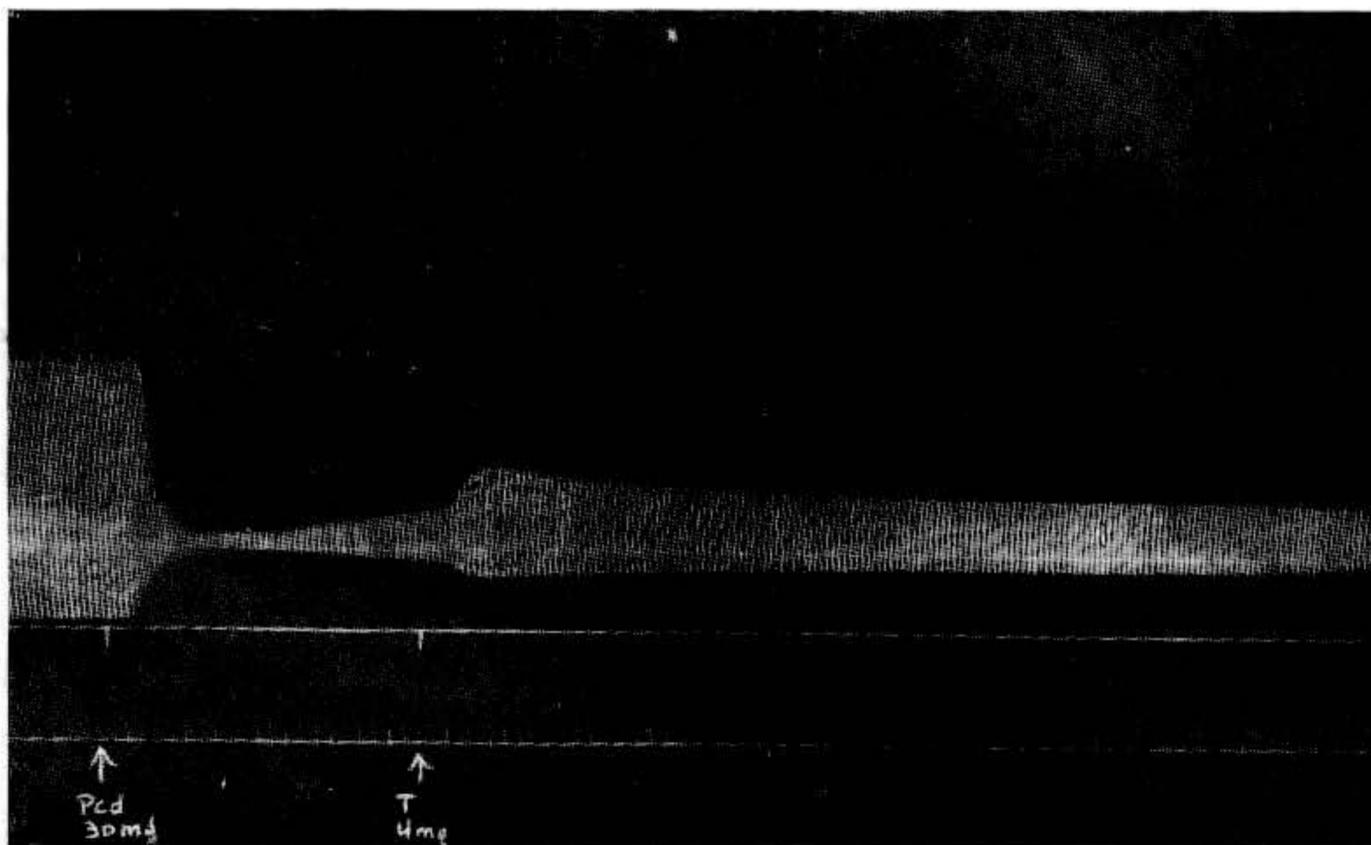


I

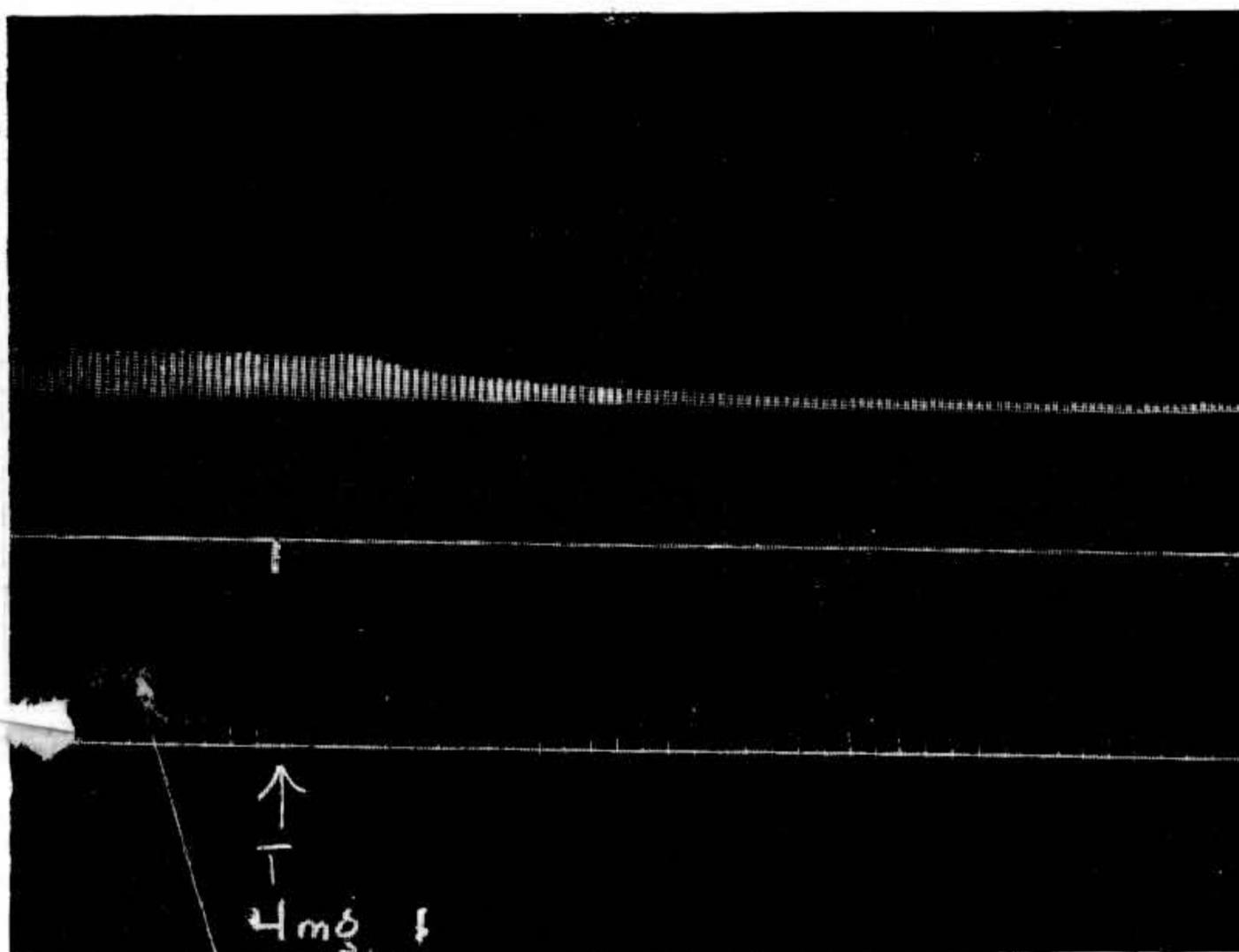


II

Fig. 4 — Exp. n.º 9, 2.º gráfico (28-10-52) — Rato 330 g. Hidrato de Cloral. Animal que recebeu antes 20 mg de procainamida e 0,03 mg de d-tubocurarina. Após mais ou menos 60 minutos, procainamida 10 mg que não produziram nenhum efeito. Depois decametônio 2,0 mg fracionadamente. *Na figura:* Em I as últimas doses de C10, seguidas de bloqueio parcial mas intenso. Na fase de descurarização procainamida 10 mg levou a bloqueio total. Em II na fase de regressão do bloqueio 1,0 mg de Tensidon levou a bloqueio total novamente.



I



II

Fig. 5 — Exp. n.º 18, 2.º gráfico (16-12-52) — Cobaio 485 g. Dial. Este animal já havia recebido 140 mg de procainamida que produziram bloqueio total da sinapse (fig. 4). Após um repouso de 60 min. houve recuperação total. Na figura: Em I após a injeção de 30 mg de procainamida houve bloqueio bastante intenso. Na fase de descurarização a injeção de 4 mg de Tensilon produziu um efeito transitório antagônico ao bloqueio, seguido de efeito sinérgico. Em II êsse efeito sinérgico mostrou-se maior com a aplicação de mais 4 mg de Tensilon.

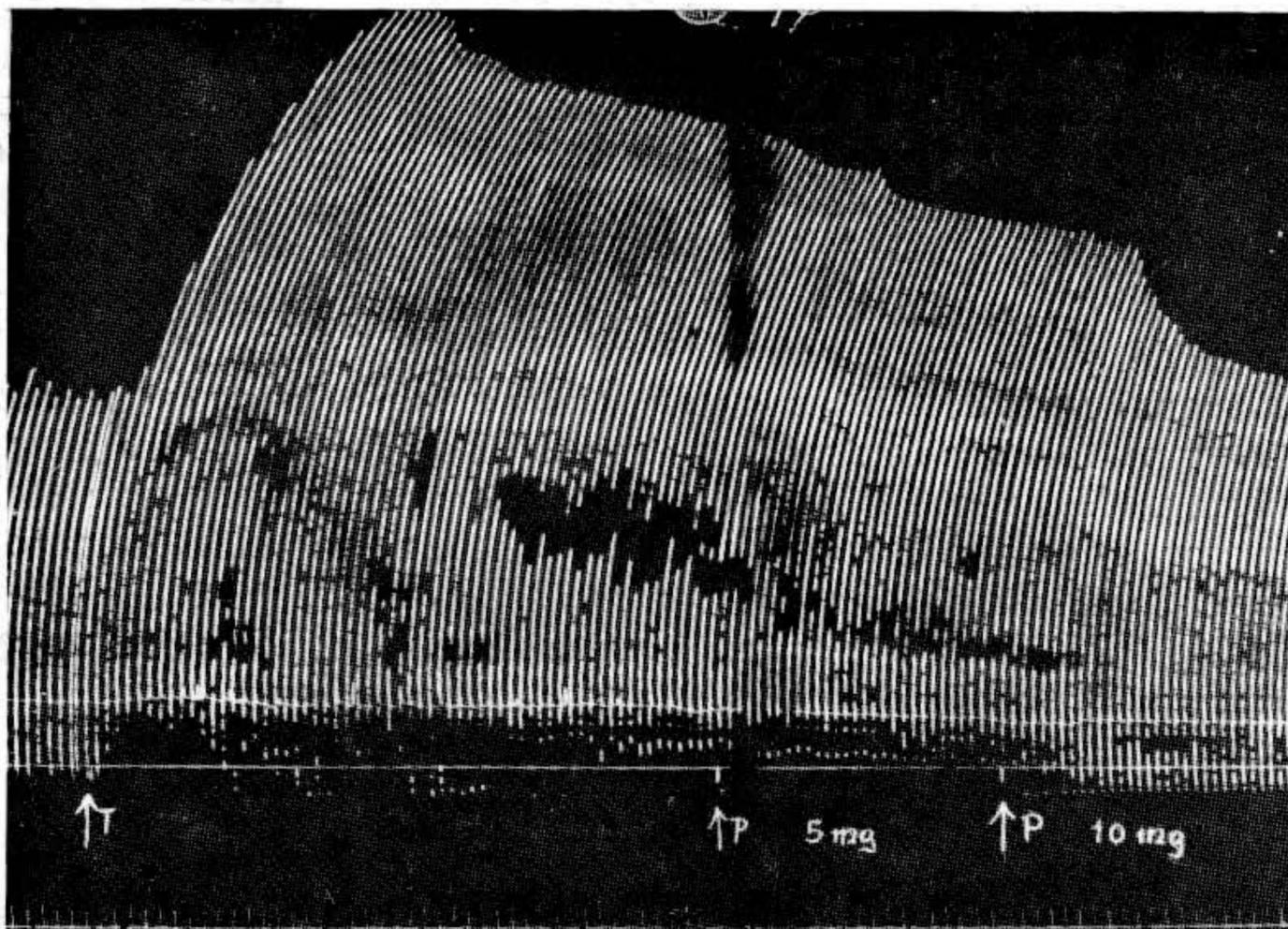


Fig. 6 — Exp. n.º 7 (21-10-52) — Rato 365 g. Hidrato de Cloral. A injeção de 5 mg de procainamida não alterou o miograma. Após 10 min. 0,1 mg de Tensilon produziu efeito praticamente nulo. Na figura: Passados 1,5 min. 0,3 mg de Tensilon aumentaram a amplitude das contrações. Procainamida na dose de 5 mg exercem efeito praticamente nulo, mas na dose de 10 mg reduziu nitidamente a amplitude das contrações.

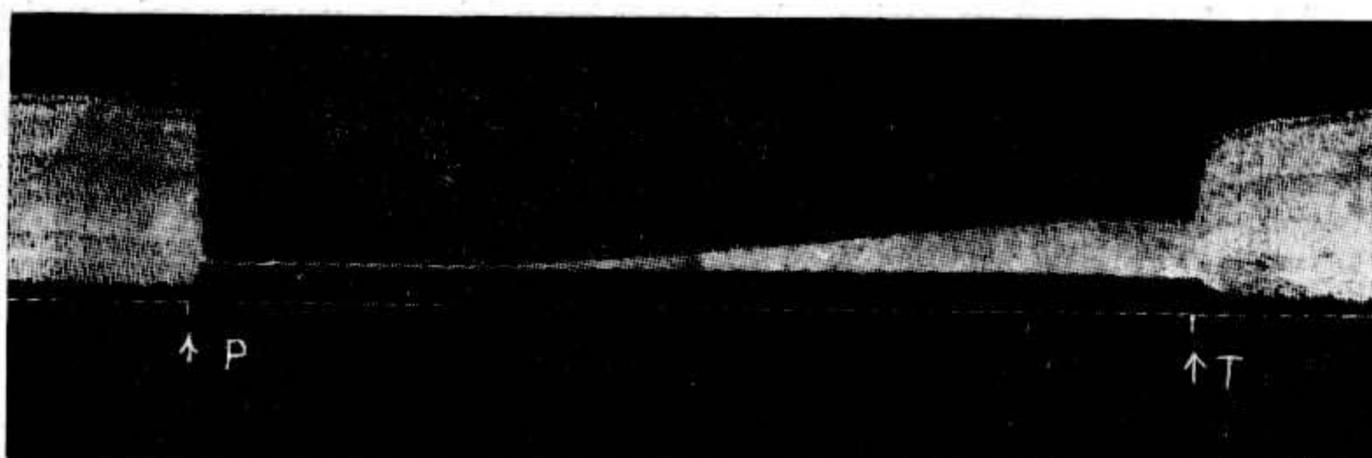


Fig. 7 — Exp. n.º 11 (4-11-52) — Cobaio 560 g. Dial. Procainamida 5 mg: pequeno efeito bloqueador e logo após mais 5 mg efeito pouco maior. Injetados 0,03 mg de d-tubocurarina: bloqueio total. Na figura: Em P, na fase de descurarização a injeção de 5 mg de procainamida levou a bloqueio total da sinapse. Em T, a aplicação de 0,3 mg de Tensilon produziu efeito antagônico ao bloqueio.

VI) *Atividade curarizante da procainamida e da procaína* — A atividade curarizante da procaína é bem mais reduzida do que a da procainamida. Não conseguimos mesmo evidenciá-la no cobaio e no rato, por injeção venosa. Para compararmos, pois, a atividade das duas drogas, nos valem da ação sinérgica — procaína-d-tubocurarina que verificamos ocorrer como a que já descrevemos para a procainamida d-tubocurarina. Em cobaio cujo ciático excitávamos com estímulos máximos repetidos com intervalo de 2 segundos, injetamos d-tubocurarina em quantidade suficiente para produzir bloqueio de curta duração. Quando a amplitude das contrações do gastrocnêmio retornou ao normal, determinamos as doses de procainamida e de procaína, capazes de provocar depressão aproximadamente igual (fig. 8). Entre uma e outra injeção, esperamos sempre que a amplitude das contrações retornasse ao normal. Foi-nos assim possível verificar que a dose de procaína capaz de produzir efeito depressor aproximadamente igual ao da procainamida, quanto à diminuição da amplitude das contrações, é quatro vezes maior do que a do "Pronestyl". Devemos, entretanto, referir que a duração de seu efeito foi paradoxalmente mais prolongada.

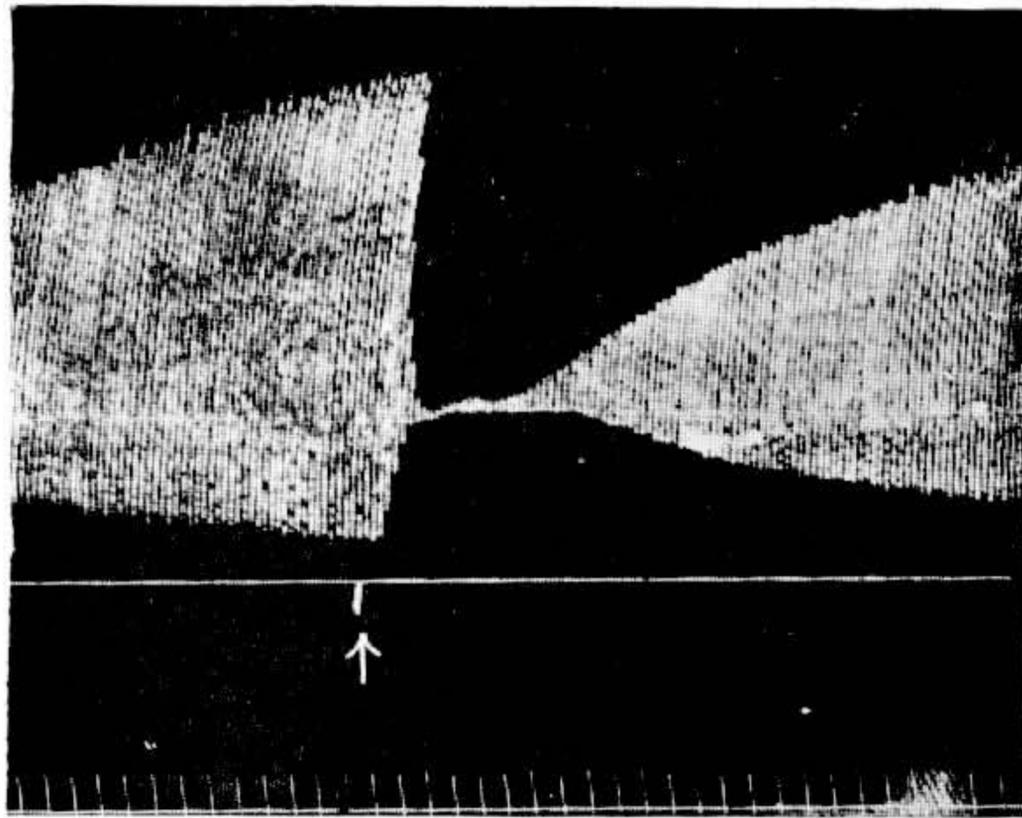
Discussão e conclusões

E' fora de dúvida que a procaína e a procainamida por via intravenosa, exercem efeito bloqueador ao nível da junção neuromuscular do músculo esquelético, fenômeno esse mais facilmente observado com a procainamida. O bloqueio produzido pela procainamida não é antagonizado pelas doses médias de Tensilon, que em quantidades maiores determina de início ligeiro antagonismo, seguido de sinergismo. O Tensilon ainda é incapaz de ação desinibidora sobre o fenômeno de Wedensky manifestado pela procainamida.

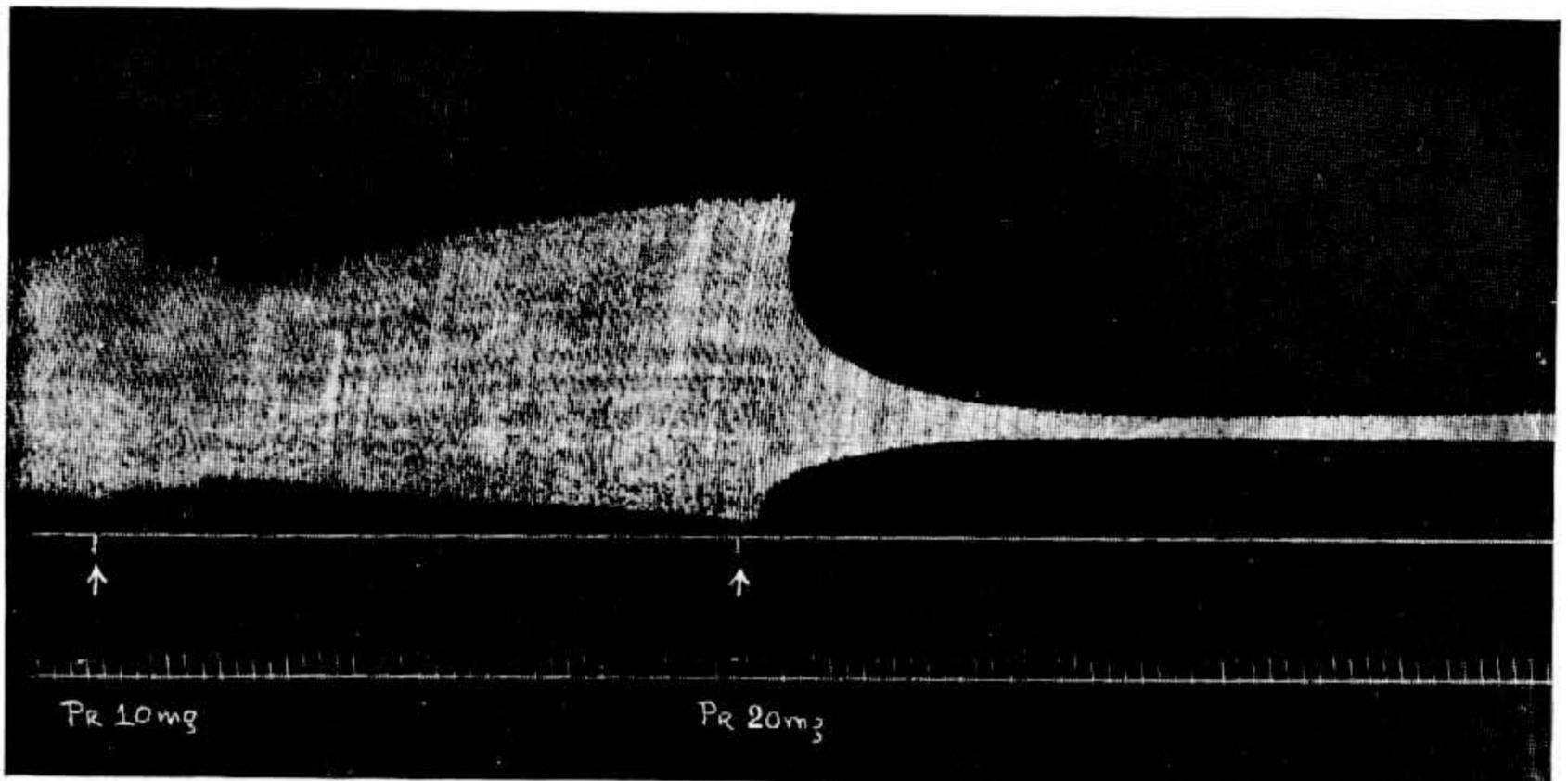
A ação neuromuscular da procainamida torna-se mais patente se considerarmos o sinergismo observado com dois agentes curarizantes de mecanismo de ação diferente, a d-tubocurarina e o decametônio. O sinergismo pode ser obtido com doses bastante menores do que as capazes de por si só trazerem bloqueio neuromuscular, da ordem de 1 para 7.

Este sinergismo curare-procainamida ou procaína assume importância prática clínica que não deve ser desprezada.

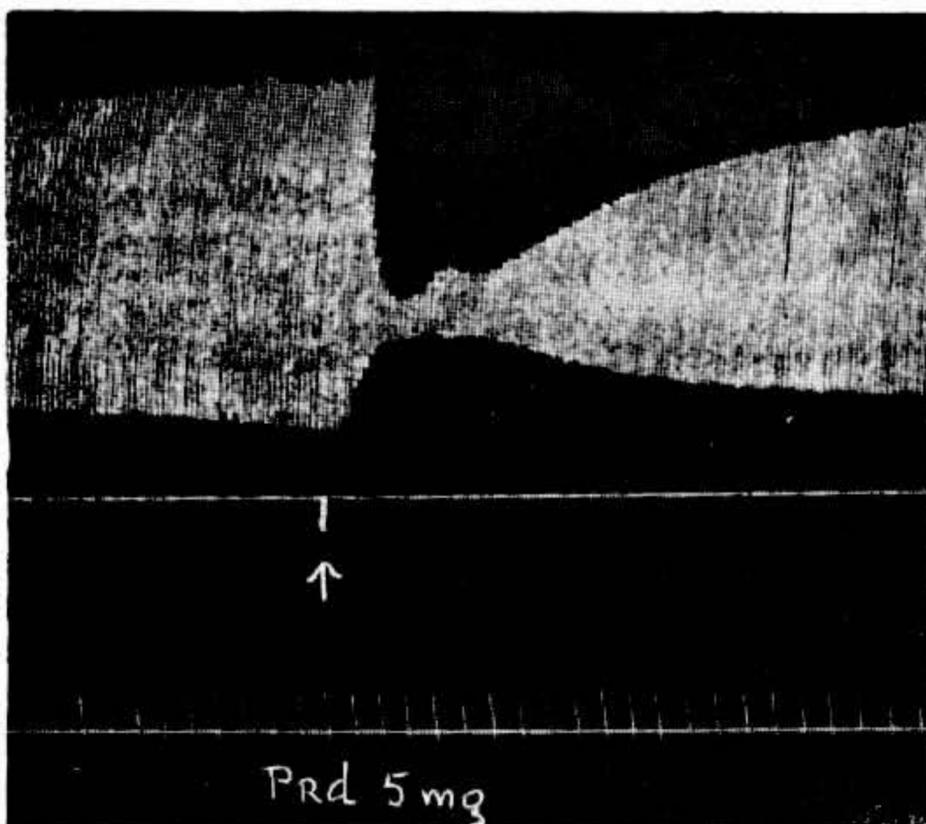
E' bem verdade que não pode ser esquecida a sensibilidade diferente de várias espécies animais a qualquer droga, diferença essa particularmente notável quando se trata de agentes curarizantes. Contudo, o sinergismo foi observado experimentalmente, em duas espécies diferentes, ocorrendo com doses que, em relação simplesmente ao peso, estão dentro da ordem de grandeza das doses de procainamida utilizadas em clínica. Por outro lado a impressão clínica vem a favor da tese de que tal fenômeno pode ocorrer no



I



II



III

Fig. 8 — Exp. n.º 17, 2.º gráfico (14-11-52) — Cobaio 700 g. Dial. dTBC 0,03 mg fracionadamente em três doses de 0,01 mg levaram a bloqueio total. Na figura: Em I: na fase de descurarização 10 mg de procainamida: bloqueio intenso e fugaz. Em II: procaína 10 mg efeito bloqueador quase nulo; logo a seguir, 20 mg: bloqueio menos intenso e mais prolongado do que 10 mg de procainamida. Em III: procainamida 5 mg, efeito aproximadamente igual quanto à intensidade do bloqueio de 20 mg de procaína.

homem. O perigo oferecido pelo emprêgo da procaína em pacientes portadores de miastenia grave, frisado por Harvey (1939), parece-nos com mais razão ainda existir quando for administrada a procainamida.

As conseqüências do sinergismo d-tubocurarina-procainamida, podem ser afastadas pelo Tensilon, que segundo Smith et al. (1952), é uma droga anti-curare por sua propriedade anticolinesterásica. E' provável que também a neostigmina possua o mesmo efeito. Contudo êsse fenômeno não é o observado quando se trata de sinergismo decametônio-procainamida, que não é antagonizado pelo Tensilon, podendo se esperar em clínica uma curarização prolongada pelo uso concomitante das duas drogas.

A comparação da atividade curarizante da procainamida em relação com a procaína, utilizando o sinergismo dessas substâncias com a d-tubocurarina, mostrou que a procainamida possui efeito mais intenso que a procaína, apesar desta, paradoxalmente, exercer essa ação por tempo mais longo.

E' interessante referir que De Beer et al. (1951), estudando a influência de várias drogas sintéticas sôbre a atividade neuromuscular, verificaram que a substituição dos grupos éster da succinilcolina, ou seja, diacetilcolina, por grupos amida (amida succínica), diminui acentuadamente a capacidade bloqueadora. O inverso observamos com a procaína (éster) e a procainamida, pois que esta tem efeito mais intenso na sinapse neuromuscular. Tais fatos mostram uma diversidade de efeitos farmacodinâmicos em relação à estrutura química, e que esta nem sempre pode servir de referência na previsão de ações de drogas.

Uma ação sôbre os músculos respiratórios antes dos esqueléticos, referida por Atanackovic e Dalgaard-Mikkelsen (1950), para a procaína, existe também com a procainamida, mas julgamos que se processe por um mecanismo depressor central. Fala a favor dessa explicação o fato de que há uma potenciação da anestesia quando a droga é administrada; além disso, em doses capazes de determinar bloqueio neuromuscular parcial já se observa depressão respiratória.

No que se refere ao mecanismo da ação da procainamida, determinando o bloqueio neuromuscular, várias são as hipóteses que podem ser formuladas. A primeira fixa no nervo o ponto de ação da droga, e pode ser afastada segundo os resultados obtidos por Mc Intyre e Downing (1950), segundo os quais, a procainamida penetra de modo relativamente lento na bainha do tronco nervoso. Uma segunda idéia seria que êsse derivado da procaína, agisse depressindo o próprio músculo, o que também pode ser pôsto de lado, segundo nossa observação de que o músculo do animal, sob a ação da droga, responde à excitação direta. Restam portanto as terminações nervosas e a placa motora. No que se refere às terminações nervosas, Harvey (1939), estudando a procaína acha provável que

êsse anestésico local diminua a libertação de acetilcolina, por essas terminações. Por outro lado, êsse mesmo autor, no mesmo trabalho, verificou que a procaína eleva o limiar da placa motora à acetilcolina, efeito êsse semelhante ao dos curares do grupo da d-tubocurarina. Contudo não realizamos experiências que viessem esclarecer em que ponto da sinapse neuromuscular, age a procainamida.

Referências

- Atanackovic, D. & Dalgaard-Mikkelsen, S. V.* — Procaine and autonomic innervation — "Proc. Soc. Exp. Biol. Med.", 1950, 74:55-56.
- Bairão, G. S.* — Relaxantes musculares — Relatório ao III Congresso Argentino de Anestesiologia, Buenos Aires, 1951. "Rev. Bras. de Anestesiologia", 1952, II:13-68.
- De Beer, E. J.; Castillo, J. C.; Phillips, A. P.; Fanelli, R. V.; Wnuck, A. L. & Norton, S.* — Synthetic drugs influencing neuromuscular activity — "Ann. N. Y. Acad. Sciences", 1951, 54:362-372.
- Bergmann, F.* — Étude du mode d'action de la procaine en administration intraveineuse — "Ann. Soc. Roy. Scien. Med. et Natur." (Bruxelles), 1950, III:95-139.
- Brazil, O. Vital* — Fenômenos da inibição e facilitação na junção neuromuscular durante a curarização — "Bol. Trab. Soc. Arg. Cirg.", 1949, X:16 (29-8-49).
- Harvey, A. M.* — The actions of procaine on neuromuscular transmission — "Bull. J. Hop. Hospital", 1939, 65:223-238.
- Jaco, N. T. & Wood, D. R.* — The interaction between procaine, cocaine, adrenaline and prostigmine on skeletal muscle. — "J. Pharm. Exp. Ther.", 1944, 82:63-73.
- McIntyre, A. R. & Downing, F.* — Anesthetic properties of procaine amide (Pronestyl) and other amide analogues of local anesthetic compounds — "Proc. Soc. Exp. Biol. Med.", 1950, 73:263-269.
- Smith, C. M.; Cohen, H. L.; Pelikan, E. W. & Unna, K. R.* — Mode of action of antagonists to curare — "J. Pharm. Exp. Ther.", 1952, 105:391-399.

Resumo

1) Os A.A. estudaram na preparação neuromuscular ciático-gastrocnêmio de ratos e cobaios íntegros e anestesiados a ação neuromuscular da procainamida injetada por via intravenosa. A observação dos efeitos foi realizada pelo registro isotônico das contrações musculares.

2) Verificaram bloqueio neuromuscular parcial à excitação indireta com estímulos isolados (0,5 c/s) com doses de procainamida de 40 a 60 mg p/Kg e a ocorrência do fenômeno de Wedensky à excitação com estímulos de frequências tetanizantes (50 e 100 c/s). Sob a ação da procainamida o músculo respondeu à excitação direta mesmo quando havia bloqueio total à excitação indireta, mostrando que o local de ação é a junção mioneural.

3) A procainamida no animal anestesiado determinou depressão respiratória e mesmo apnéia nas doses empregadas para a obtenção de bloqueio parcial. A respiração artificial permitiu, entretanto, manter o animal vivo.

4) Doses idênticas de procainamida provocaram efeito neuromuscular cada vez mais acentuado quando aplicadas a intervalos pequenos.

5) A procainamida mostrou possuir notável efeito sinérgico na sinapse neuromuscular à d-tubocurarina e ao decametônio, mesmo em doses que por si só são incapazes de qualquer efeito bloqueador.

6) O Tensilon, em doses que restituem no cobaio a excitabilidade indireta suprimida pela d-tubocurarina, não foi capaz de exercer qualquer efeito sobre

a amplitude das contrações do gastrocnêmio excitado indiretamente e deprimida pela procainamida. Em doses muito grandes foi observado de início ligeiro e fugaz antagonismo, seguido de depressão das contrações. Não foi capaz de exercer efeito desinibidor sobre o fenômeno de Wedensky. O Tensilon suprimiu o bloqueio provocado pela ação sinérgica da procainamida-d-tubocurarina mas não quando resultou da ação sinérgica do decametônio-procainamida, sendo que esta é mesmo agravada.

7) O sinergismo d-tubocurarina-procainamida e d-tubocurarina-procaína serviu de método para comparar a atividade curarizante da procainamida com a da procaína. Foi observado que a dose de procaína capaz de produzir efeito depressor aproximadamente igual ao da procainamida, quanto à diminuição da amplitude das contrações, é quatro vezes maior. Paradoxalmente, contudo, a ação da procaína mostrou-se mais prolongada.

8) São feitas considerações acerca dos resultados obtidos e das consequências clínicas possíveis em anestesia e nos casos de miastenia grave.

Summary

1. The neuromyal action of intravenous procainamide was investigated. Neuromuscular sciatic-gastrocnemius preparations of anesthetized sound rats and guinea pigs were employed. The results were detected by means of isotonic recordings of the muscular contractions.

2. Using indirect isolated stimuli (0,5 c/s), procainamide dosis of 40 to 60 mg. produced partial neuromuscular blocking. Stimuli of tetanizing frequency produced the Wedensky's inhibition (50 and 100 c/s) (fig. 1). Under procainamide the muscle responded to direct excitation, even though there was total block of indirect excitation, showing that the myoneural junction is the site of action (fig. 2).

3. When partial blocking dosis were given to the anesthetized animal, procainamide yielded respiratory depression or even paralysis. Yet mechanical respiration kept the animal alive.

4. When injected at short intervals, similar dosis of procainamide bring forth increasing neuromuscular effects.

5. Procainamide showed marked synergic effect with d-tubocurarine (fig. 3) and decamethonium (fig. 4, I) at the end-plate, even using quantities which normally don't cause any blocking effect.

6. Doses of Tensilon which bring back to guinea pigs the indirect excitability previously suppressed by d-tubocurarine did not affect the amplitude of the gastrocnemius indirectly excited and depressed by procainamide. Large dose at first cause slight and transient antagonism followed by depression of the contractions (fig. 5). Tensilon could not influence the inhibiting effect of the Wedensky's inhibition. The blockade induced by the synergetic action of procainamide-d-tubocurarine is antagonized by Tensilon (fig. 7), but this does not happen when the synergic action is induced by decamethonium-procainamide. This last synergism is even intensified by Tensilon (fig. 4, II).

7. The d-tubocurarine-procaína and d-tubocurarine-procainamide synergism was chosen as a way to compare the curare action of both procainamide and procaine. It was observed that the active dose of procaine which causes almost the same depressor effect as that caused by procainamide, was four times as large, as measured by decreasing of the amplitude of the contraction. Yet the action of procaine paradoxically lasts longer (fig. 8).

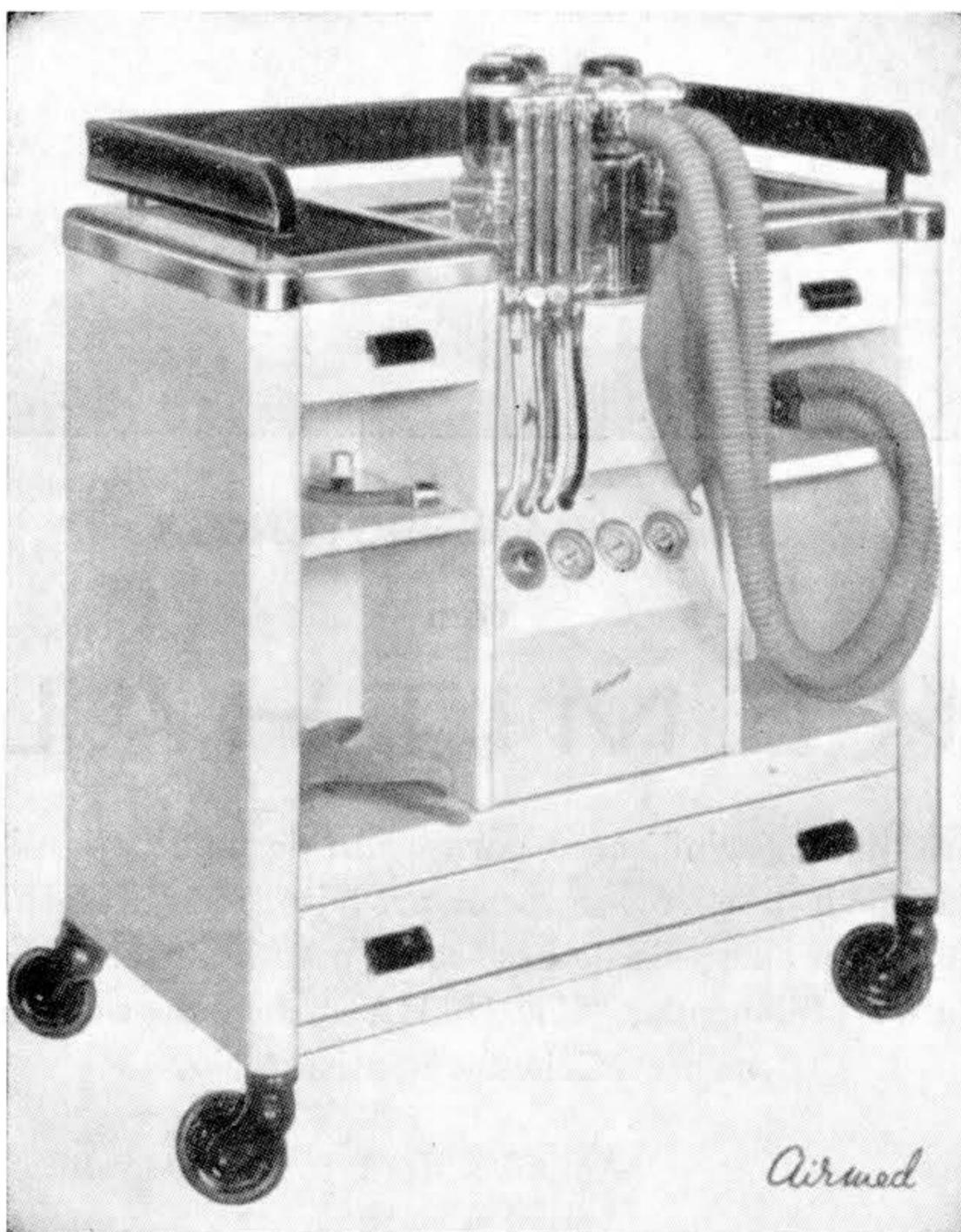
8. Further considerations are made on the results obtained and its possible clinical significance in Anesthesia and myasthenia gravis.

**APARELHOS DE ANESTESIA, ANALGESIA
E OXIGENOTERAPIA**

Fabricados por

AIRMED LIMITED

LONDRES - INGLATERRA



Distribuidores exclusivos para o Brasil

DAVIDSON, PULLEN & CIA.

Rua Visconde de Inhauma, 134 - 8.º pavimento

Tels.: 23-1953 - 23-1954 - 23-1955

RIO DE JANEIRO

Vendas no Rio de Janeiro a cargo de

CARLOS CERQUEIRA

Rua Pedro Américo, 31 — Tel.: 25-5350

Oficina especializada para manutenção e consertos



ANESTESIA ENDOVENOSA

com

KEMITHAL

Sempre que haja indicação para o uso de uma anestesia endovenosa, pode recorrer-se com proveito ao "KEMITHAL". Tanto para a anestesia de base como para a anestesia cirúrgica rápida ou prolongada, "KEMITHAL" tem provado ser altamente eficiente e satisfatório.

Ampôlas de 1 g.

Ampôlas de 2 g.

IMPERIAL CHEMICAL (PHARMACEUTICALS) LTD.

Manchester

Inglaterra

Distribuidores

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO IMPERIAL S. A.

Caixa Postal, 953 — Rio de Janeiro

Caixa Postal, 6980 — São Paulo

GLICOSE A 50%
AMPOLAS COM 10 CM³



A
"GLICOSE TORRES"

É SUBMETIDA
A RIGOROSAS PROVAS
DE ESTERILIDADE,
INOCUIDADE E DE
ISENÇÃO DE PIROGÊNIO

GLICONECROTON

PREENCHE TODOS OS REQUISITOS
PARA UM SEGURO EMPREGO DA GLICOSE

Demerol

MARCA REGISTRADA

ANALGÉSICO - ESPASMOLÍTICO - SEDATIVO

para as Dores de Qualquer Etiologia

OBSTETRÍCIA

Diminui o espasmo cervical acelerando o curso do trabalho de parto.

Não produz depressão respiratória nem retenção urinária.

Não acarreta perigo algum para a mãe ou para o filho.

Não traz complicações post-partum.

CIRURGIA

No **pré-operatório** contribui para a sedação psíquica do paciente; facilita a anestesia e permite menor quantidade de anestésico.

No **pós-operatório** proporciona analgesia intensa e, sendo de grande tolerabilidade, contribui para melhorar as condições do paciente.

MEDICINA

Indicado nas cólicas hepáticas, renais e intestinais; na dor pleurítica de qualquer etiologia; nos espasmos cardiovasculares dolorosos; na cefaléia hipertensiva; nas dores articulares e em várias condições neurológicas — ciática, tabes dorsal e radiculites; na asma brônquica.

USO PARENTERAL: ampolas de 2 cm³ (100 mg) em caixas de 5 ou 50.

USO ORAL: Tubos de 10 comprimidos de 50 mg.

DEMEROL é um produto WINTHROP

Demerol só pode ser prescrito em formulário especial do S.N.F.M.
(tabela B)

DISTRIBUIDORES:

The Sydney Ross Company, Rio de Janeiro, Brasil