

A DIALIL-NOR-TOXIFERINA COMO RELAXANTE MUSCULAR EM ANESTESIA PEDIÁTRICA (*)

DR. ALMIRO DOS REIS JÚNIOR E.A. (**)

AP2816

Após considerações gerais sobre o emprego de relaxantes musculares em anestesia pediátrica, o autor chama a atenção para o fato de ser ainda extremamente reduzida a experiência com a dialil-nor-toxiferina (relaxante muscular não despolarizante e de curta ação) neste campo da anestesiologia.

O preparado foi utilizado em 62 crianças de idades variáveis entre 12 horas e 4 anos submetidas a intervenções cirúrgicas diversas, a maioria das quais infra-abdominais e intratorácicas. Nesta série de casos, as anestésias foram induzidas com anestésicos inalatórios ou com tiobarbiturato por via endovenosa; a manutenção anestésica foi feita por inalação.

A dialil-nor-toxiferina foi administrada em doses iniciais variáveis de 0,05 a 0,25 mg/kg de peso corporal. As entubações traqueais foram realizadas, na maioria das vezes, com doses inferiores às preconizadas para o adulto e variaram de 0,10 a 0,25 mg/kg de peso corporal.

Quando necessária, a descurarização foi levada a efeito com neostigmina, com bons resultados.

Não foram observadas complicações imputáveis à droga a não ser a depressão temporária da respiração inerente ao uso de todo relaxante muscular.

Acredita o autor que a dialil-nor-toxiferina apresenta algumas vantagens sobre os outros relaxantes musculares e que sua introdução em anestesia pediátrica será de utilidade.

Muito se tem discutido sobre o verdadeiro papel que representam os relaxantes musculares em anestesia pediátrica. Alguns autores os têm empregado dentro das mesmas indicações e tão largamente em anestesia de crianças como de adultos, enquanto outros procuram estabelecer nítidas diferenças entre os dois grupos de pacientes (6, 31, 41). É verdade que relaxamento muscular profundo é raramente necessário em cirurgia infantil, mas é também verdadeira a afirmação de que determinados procedimentos cirúrgicos e certos

(*) Trabalho apresentado no VII Congresso Latino-Americano de Anestesiologia Montevideo — 1964.

(**) Do Serviço Médico de Anestesia de São Paulo.

momentos do ato operatório na criança são grandemente facilitados pelo uso dos relaxantes musculares. Além disso, estas drogas têm sido utilizadas com algumas vantagens; dentre elas, citaremos a obtenção de profundo relaxamento muscular pela sua associação a anestésicos gerais em concentrações extremamente baixas, conduta esta especialmente vantajosa em pacientes toxêmicos (38).

Controvérsias têm surgido no que diz respeito às possíveis alterações de sensibilidade da criança, frente aos relaxantes musculares. Parece que os recém-nascidos são mais resistentes aos relaxantes despolarizantes e mais sensíveis que os adultos aos não despolarizantes, sensibilidade esta que diminuiria depois dos primeiros dias de vida (7, 8, 11, 33, 38, 40, 52).

Mesmo os autores que utilizam tais preparados em anestesia pediátrica, não estão de acordo no tocante ao tipo de relaxante muscular a ser empregado (2, 9, 21, 27).

No evento de intervenções cirúrgicas de breve duração a succinilcolina têm sido o relaxante muscular de mais largo uso; as maiores discussões têm surgido a respeito da indicação do tipo de relaxante muscular a ser utilizado em intervenções prolongadas.

Em operações cirúrgicas de grande envergadura a succinilcolina apresenta algumas desvantagens: relaxamento muscular de intensidade irregular pela breve duração de seus efeitos; necessidade da repetição freqüente de novas doses em locais nem sempre facilmente acessíveis; muitas vezes exigência de volumes líquidos grandes para sua administração contínua; finalmente, a succinilmonocolina, um de seus produtos de hidrólise, pode tornar-se importante causa de prolongado bloqueio neuromuscular (32, 33). Por estes motivos, em intervenções cirúrgicas desta ordem, vários autores ultimamente têm dado preferência ao uso de relaxantes musculares não despolarizantes em anestesia pediátrica.

Recentemente, foi introduzido em anestesiologia um relaxante muscular não despolarizante e de curta ação: a dialil-nor-toxiferina que tem sido estudada em seus aspectos químicos, farmacológicos e clínicos por vários autores (1, 10, 15, 17, 20, 22, 25, 26, 28, 34, 35, 37, 42, 44, 48, 50, 51). Entretanto, no que respeita à sua aplicação em anestesia pediátrica, a experiência é ainda bastante reduzida (34, 41).

O presente trabalho é um relatório preliminar de nossas investigações clínicas sobre a utilização da dialil-nor-toxiferina neste campo da anestesiologia.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos a dialil-nor-toxiferina* em 62 crianças, de ambos os sexos, cujas idades variavam de 12 horas a 4 anos: menos de 24 horas, 3 casos; 1 a 30 dias, 4 casos; 1 a 6 meses, 21 casos; 6 meses a 1 ano, 18 casos e 1 a 4 anos, 16 casos. O peso das crianças variou entre 2,890 e 16,900 g.

Estes pacientes, a maioria dos quais em bom estado geral, foram submetidos a intervenções cirúrgicas de naturezas diversas, especialmente abdominais e intratorácicas. A duração destas operações oscilou entre 20 a 310 minutos.

A medicação pré-anestésica constou de atropina ou da associação desta com a meperidina em doses adequadamente determinadas de acordo com idade, peso e estado geral de cada paciente.

Todas as crianças submetidas a intervenções cirúrgicas de maior vulto tiveram veias cateterizadas mediante flebotomias.

A anestesia foi induzida por via inalatória: ciclopropano, cloreto de etila, éter etílico ou halotano.

Os pacientes foram mantidos em planos superficiais de anestesia geral com óxido nítrico (42 casos) ou com um dos dois últimos agentes inalatórios acima citados.

A dialil-nor-toxiferina foi sempre empregada por via endovenosa em solução a 0,020%, 0,025% ou 0,050%; as soluções foram assim diluídas a fim de que as doses administradas fôsem medidas acuradamente. O critério da dose do relaxante muscular nesta série de casos variou na dependência de uma série de fatores: idade, peso, condições físicas, agente anestésico empregado, natureza e duração da intervenção cirúrgica. As doses iniciais oscilaram entre 0,05 e 0,25 mg kg de peso corporal e, quando necessário, foram seguidas intermitentemente por outras, variáveis, conforme as necessidades do relaxamento muscular.

As entubações traqueais foram realizadas mediante laringoscopia direta em 87,09% dos pacientes e sempre após ventilação pulmonar com oxigênio; em 32 casos, incluindo os recém-nascidos, foram levadas a efeito imediatamente após a indução anestésica e sem o auxílio de relaxantes musculares; em 16 casos, após a administração da dialil-nor-toxiferina; 6 pacientes receberam succinilcolina para a entubação traqueal e o relaxamento necessário à realização das inter-

(*) Dialil-nor-toxiferina (Ro 4-3816, Alloferin) — Gentilmente fornecida por PRODUTOS ROCHE, Químicos e Farmacêuticos S/A.

venções cirúrgicas foi posteriormente conseguido com o relaxante muscular em estudo.

A ventilação pulmonar foi espontânea ou controlada (manual em circuito aberto ou semi-fechado ou mecânica com o respirador de Takaoka).

A descurarização, quando necessária, foi feita por via endovenosa com neostigmina, sempre precedida de atropina, em doses habituais de acordo com idade, peso, agente anestésico empregado e condições ventilatórias da criança. A administração do agente anticolinesterásico se fez independentemente da presença de movimentos respiratórios espontâneos.

O tubo endotraqueal só foi removido na presença de movimentos respiratórios satisfatórios e de bom tônus muscular.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Já foi assinalado que os relaxantes musculares atingem seu máximo de ação mais rapidamente na criança que no adulto. Realmente pudemos observar que, quando administrada em doses mais elevadas, a dialil-nor-toxiferina produz intenso relaxamento da musculatura da criança em espaços de tempo bastante curtos; notamos, em algumas ocasiões, a ocorrência de apnéia em aproximadamente trinta segundos, especialmente quando a indução anestésica foi realizada com éter etílico. Este fato foi notado por nós não só em recém-nascidos e lactentes, mas também, embora menos evidentemente, em crianças maiores. Neste particular, adultos e crianças comportam-se diferentemente quando se lhes administra a dialil-nor-toxiferina, já que nos primeiros os efeitos são mais tardios. Isto seria parcialmente devido ao fato de ter a criança, proporcionalmente ao adulto, menor peso de massa muscular em relação ao peso corpóreo total⁽²³⁾ além de possuir tônus muscular também inferior⁽²⁹⁾.

Baseado em nossa experiência com a dialil-nor-toxiferina em pacientes adultos nós a empregamos aproximadamente dentro da mesma posologia^(34, 35).

Quando o ato cirúrgico não exigiu relaxamento muscular de grande intensidade, doses iniciais de 0,05-0,10 mg/kg de peso corporal intermitentemente seguidas por outras de 0,015 a 0,030 mg/kg de peso corporal foram utilizados proporcionando boas condições operatórias na totalidade dos casos. Com estas doses, a apnéia ocorreu em algumas crianças de idade inferior a 12 meses, embora depressão ventilatória intensa tenha sido evidenciada em todos os operandos, durante os primeiros minutos que se seguiram à administração do

relaxante muscular. As depressões da respiração mais intensas foram observadas em crianças induzidas e levadas a planos superficiais de anestesia geral com éter.

Nas intervenções cirúrgicas em que se fazia necessário maior relaxamento muscular, a dialil-nor-toxiferina foi empregada em doses iniciais variáveis de 0,15 a 0,25 mg/kg de peso corporal seguidas intermitentemente por outras de 0,05 a 0,15 mg/kg de peso corporal. Assim procedendo, pudemos conseguir as condições ideais de relaxamento muscular requeridas para a perfeita realização da operação cirúrgica. Todas as crianças que receberam estas doses iniciais tiveram seus movimentos respiratórios suspensos por períodos variáveis de tempo. A duração da apnéia foi de 15 a 40 minutos, persistindo nítida hipoventilação por espaços de tempo que oscilaram entre 30 a 50 minutos.

As doses totais utilizadas nesta série de casos variaram de 0,22 a 0,37 mg/kg de peso corporal na primeira hora e de 0,35 a 0,68 mg/kg de peso corporal ao final de 3 horas de intervenção cirúrgica durante as quais a maioria dos indivíduos foi mantida em apnéia permanente.

Tschirren, Obrecht e Roth⁽⁴⁺⁾ não encontraram uma sensibilidade maior do recém-nascido à dialil-nor-toxiferina. Com o número extremamente reduzido de neonatos estudados neste trabalho não nos foi possível o estudo clínico deste fato. Entretanto, pareceu-nos evidente a maior rapidez de ação e a maior depressão respiratória produzida por este relaxante muscular não só em recém-nascidos como em lactentes.

Em virtude dos efeitos potencializadores do éter e do halotano, alguns autores preferem não os usar associados aos relaxantes musculares não despolarizantes em anestesia pediátrica. Este fenômeno foi por nós notado especialmente quando o éter era o anestésico usado simultaneamente com a dialil-nor-toxiferina.

Crianças portadoras de condições patológicas classicamente reconhecidas como capazes de as tornar mais sensíveis aos relaxantes musculares não despolarizantes exigiram, proporcionalmente às crianças normais, doses menores do preparado em estudo.

Em recém-nascidos, a produção de apnéia antes que nelas se introduza o tubo endotraqueal pode ser perigosa pela possibilidade da ocorrência de episódios de hipóxia e de aspiração de líquidos regurgitados. Nestas crianças, bem como na maioria dos lactentes em que acidentes dessa natureza ou problemas de ordem técnica fôssem de esperar durante a entubação traqueal, esta foi realizada antes da administração inicial do relaxante muscular. Aqui não se

justifica o uso rotineiro de relaxantes musculares para a entubação traqueal e alguns autores têm preconizado sua realização antes mesmo da indução anestésica (7).

Na maioria das crianças a entubação traqueal foi realizada previamente ao emprêgo da dialil-nor-toxiferina. Nos casos em que ela foi precedida da administração do relaxante muscular, as doses que utilizamos variaram entre 0,10 e 0,25 mg/kg de peso corporal; devemos dizer que nestas crianças as manobras de entubação traqueal foram realizadas em planos superficiais de anestesia geral.

É fato conhecido que recém-nascidos e lactentes se tornam mais rápida e facilmente hipóxicos após a imposição de apnéias que crianças maiores e adultos. Assim, todos os pacientes foram artificialmente ventilados com oxigênio antes da entubação traqueal, embora esta conduta não seja aceita por todos, por ser às vezes difícil e capaz de resultar em dilatação gástrica (27).

Em lactentes, 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal de dialil-nor-toxiferina foram suficientes na quase totalidade dos casos, mas em crianças maiores, as condições ideais para uma rápida, fácil, segura e atraumática entubação traqueal só foram obtidas com doses superiores a 0,15 mg/kg de peso corporal.

O tempo decorrido entre a administração da dialil-nor-toxiferina e a introdução do tubo endotraqueal não foi superior, em qualquer ocasião, a 120 segundos.

Pelos dados expostos, podemos concluir que as doses de dialil-nor-toxiferina que utilizamos para a produção de relaxamento muscular necessário à cirurgia infantil são semelhantes às que temos usado em pacientes adultos (34, 35). Entretanto, as doses necessárias à entubação traqueal nestas crianças, especialmente em lactentes, foram menores que as exigidas pelo adulto (34, 35).

Em virtude do pequeno diâmetro da traquéia infantil o tubo endotraqueal aumenta bastante a resistência à respiração espontânea da criança; por este motivo e pela imaturidade da função respiratória no recém-nascido, a respiração controlada tem sido advogada nestes pacientes. Esta tem sido, geralmente nossa orientação, mas em algumas crianças maiores, pudemos observar a possibilidade de bom relaxamento muscular abdominal com reduzida ação depressiva sobre a respiração. Isto foi observado mesmo em anestesia com óxido nítrico, de efeitos relaxantes indiscutivelmente precários; realmente, a dialil-nor-toxiferina parece ter efeito depressivo reduzido sobre a respiração (16, 17, 21, 37) e poupar o diafragma mais que qualquer outro relaxante (15).

Em intervenções de curta duração, em que doses reduzidas da dialil-nor-toxiferina foram utilizadas, foi dispensada a descurização. Por outro lado, às crianças submetidas a intervenções cirúrgicas prolongadas e que receberam doses mais elevadas do relaxante muscular foi administrada a neostigmina. Os resultados foram bons, não havendo qualquer caso de recurarização, embora esta complicação possa ocorrer se fôr utilizada outra droga anti-colinesterásica de efeitos menos duradouros ⁽¹⁵⁾.

Acreditamos que a descurização em crianças que receberam doses elevadas de relaxantes musculares não despolarizantes é essencial, conquanto esta opinião não seja corroborada por todos os autores ⁽³⁶⁾. A depressão respiratória após o uso destas drogas em crianças pode ser devida a vários fatores, entre eles: superdose do anestésico ou do relaxante muscular, hipotermia a que são facilmente conduzidas durante atos cirúrgicos demorados, principalmente, quando recebem transfusão de grandes volumes de sangue e a falta do uso de drogas anti-colinesterásicas ^(4, 5, 7, 18, 29, 53).

A não ser a depressão respiratória que ocorre com o emprego de todos os relaxantes musculares, não tivemos ocasião de evidenciar complicações que pudessem ser diretamente relacionadas à dialil-nor-toxiferina. Assim, não notamos alterações de pulso, o que se apresenta como uma vantagem deste sobre outros relaxantes musculares; também não surpreendemos manifestações alérgicas, irritação venosa local, sangramento anormal no campo cirúrgico, aumento evidente das secreções salivar e brônquica.

Hellings ⁽¹⁹⁾ tem preferido em anestesia pediátrica, relaxantes musculares despolarizantes aos não despolarizantes acreditando na menor possibilidade de ocorrência de complicações pulmonares pós-operatórias; esta orientação tem sido contestada por outros autores que esposam opinião contrária ^(3, 12, 13, 24, 30, 39).

Em nossa experiência, não tivemos complicações respiratórias pós-operatórias a registrar, imediatas ou tardias. Acreditamos que, evitados os fatores capazes de contribuir para o evento destas complicações, a dialil-nor-toxiferina não aumentará sua freqüência.

As indicações para o uso de dialil-nor-toxiferina em anestesia pediátrica são mais limitadas que na dos adultos, como realmente acontece com todos os relaxantes musculares. Estas drogas interferem com os movimentos respiratórios espontâneos, indiscutivelmente um dos mais valiosos sinais semiológicos em anestesia infantil ⁽³⁸⁾ e como conseqüência vários acidentes podem advir. Sabe-se que o relaxamento

muscular e a apnéia podem ser mantidos pelo uso exclusivo do anestésico geral associado à hiperventilação pulmonar ⁽³²⁾ e alguns acreditam que a necessidade da utilização de relaxantes musculares em anestesia pediátrica pode pressupor má ventilação pulmonar. Entretanto, nem sempre o grau de relaxamento muscular necessário a determinados procedimentos cirúrgicos é atingido sem o emprêgo destas drogas em planos superficiais de anestesia geral ⁽¹⁹⁾, especialmente quando está em uso o óxido nitroso. Com a associação dos relaxantes musculares à concentrações analgésicas de anestésicos gerais e à hiperventilação será possível obter condições operatórias ideais reduzindo ao mínimo os efeitos prejudiciais do anestésico geral sobre o organismo infantil, além de permitir acordar rápido e recuperação imediata dos reflexos de proteção ⁽¹³⁾, o que é de suma importância em anestesia pediátrica ⁽¹⁹⁾.

Embora não determine bloqueio dos reflexos mediados pelo plexo celíaco ⁽¹⁷⁾, a ausência de efeitos deletérios sobre os sistemas cardiovascular e neurovegetativo torna vantajoso o uso da dialil-nor-toxiferina em pacientes de mau risco cirúrgico.

Em procedimentos de breve duração ou quando houver necessidade da administração de um relaxante muscular de ação simultaneamente intensa, rápida e fugaz, este preparado não poderá ser considerado o de melhor indicação, apesar da rapidez de sua ação em crianças e da curta duração de seus efeitos. Da mesma maneira, na cirurgia ocular, com tração dos músculos extrínsecos do olho, a galamina parece continuar o relaxante muscular de escolha por sua ação protetora cardíaca de estímulos vagais ^(11, 27).

Pela facilidade com que seus efeitos são combatidos pelas drogas anti-colinesterásicas e pela ausência de efeitos colaterais desagradáveis ^(1, 10, 15, 17, 26, 28, 34, 35, 37, 42, 44, 47, 50, 51), acreditamos que a dialil-nor-toxiferina terá maior indicação em anestesia pediátrica que os demais relaxantes musculares em intervenções cirúrgicas de média e longa duração.

Somente após o completo esclarecimento da maneira pela qual a dialil-nor-toxiferina é eliminada, poderemos julgar de suas reais indicações e contra-indicações em anestesia pediátrica. Entretanto, os resultados obtidos nesta série de casos parecem indicar que, observados os preceitos devidos ao emprêgo de relaxantes musculares neste campo da anestesiologia, seu uso será satisfatório e vantajoso, sendo todavia desejável maior experiência antes que sejam estabelecidas conclusões definitivas.

SUMMARY

THE USE OF DIALLYL-NOR-TOXIFERINE AS A MUSCLE RELAXANT IN PEDIATRIC ANESTHESIA

Following general considerations regarding the use of muscle relaxants in pediatric anesthesia, the author calls attention to the limited experience with the use of diallyl-nor-toxiferine (a recently discovered non-depolarizing short acting muscle relaxant) in this field of anesthesia.

The drug was used on 62 children, ranging, in age from 12 hours to 4 years, undergoing various surgical procedures, the majority intra-abdominal and intra-thoracic. Induction of anesthesia was performed with inhalation agents or with intravenous thiobarbiturates and for maintenance inhalation anesthesia was used.

Diallyl-nor-toxiferine was administered in initial doses varying from 0.05 to 0.25 mg/kg body weight. Endotracheal intubation was generally carried out with smaller doses than those prescribed for adults and varying from 0.10 to 0.25 mg/kg body weight.

When necessary, decurarization was easily performed with neostigmine.

There were no complications attributed to the use of the drug, except the temporary respiratory depression which usually follows the use of any muscle relaxant. The author believes that diallyl-nor-toxiferine offers some advantages over other muscle relaxants and that it will be useful in pediatric anesthesia.

BIBLIOGRAFIA

1. Alder, A. — Praktische erfahrungen mit diallyl-nor-toxiferin, *Anaesthesist*, 12:172-174, 1963.
2. Anderson, S. M. — Use of depressant and relaxant drugs in infants and children, *Lancet*, 2:965-966, 1951.
3. Auld, W. — Pethidine, curare, nitrous oxide-oxygen anaesthesia in children, *Anaesthesia*, 7:161-165, 1952.
4. Bigland, B., Goetzeg, B., Maclagan, J. and Zaims, E. — The effect of lowered muscle temperature on the action of neuromuscular blocking drugs, *J. Physiol.*, 141:425-434, 1958.
5. Bigler, J. A. and Mc Quiston, W. O. — Body temperatures during anesthesia in infants and children, *J.A.M.A.*, 146:551-556, 1951.
6. Bush, G. H. — The use of muscle relaxants in infants and children, *Brit. J. Anaesth.*, 35:552-557, 1963.
7. Bush, G. H., and Stead, A. L. — The use of d-tubocurarine in neonatal anaesthesia, *Brit. J. Anaesth.*, 34:721-728, 1962.
8. Churchill-Davidson, H. C. — Neuromuscular transmission in the newborn infant, *Anesthesiology*, 24:271-278, 1963.
9. Churchill-Davidson, H. C. and Wise, R. P. — The response of the newborn infant to muscle relaxants, *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 11:1-6, 1964.
10. Cournaud, M. T., Dupuy, B. et Jaquenoud, P. — Action de la di-allyl-nor-toxiferine sur la ventilation, *Agressologie*, 3:627-631, 1962.
11. Deacock, A. R. de C. and Oxer, H. F. — The prevention of reflex bradycardia during ophthalmic surgery, *Brith. J. Anaesth.*, 34:450-457, 1962.
12. Dinsdale, T. — Anaesthetic methods in infants, *Anaesthesia*, 9:206-209, 1954.
13. Fairlie, H. — apud 7.
14. Foldes, F. F. — Muscle relaxants in anesthesiology, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1957.
15. Foldes, F. F., Brown, I. M., Lunn, J. N., Moore, J. and Duncalf, D. — The neuromuscular effects of diallyl-nor-toxiferine in anesthetized subjects., *Anesth. & Analg.*, 42:177-187, 1963.

17. Gonçalves, B., Drumond, J. P., Menezes, R. e Forastieri, E. — Um relaxante muscular derivado da toxiferina — Ro 4-3816, *Rev. Bras. Anest.*, 11:323-330, 1961.
18. Harrison, G. G., Bull, A. B. and Schmidt, H. J. — Temperature changes in children during general anaesthesia, *Brit. J. Anaesth.*, 32:60-68, 1960.
19. Hellings, P. M. — Anaesthesia for oesophageal atresia, *Lancet*, 2:182-186, 1958.
20. Herrera, M. y Alvarez, M. — Experimentación clínica de un nuevo agente curarizante, *Rev. Mex. Anest.*, 12:337-343, 1963.
21. Hügin, W. u. Kissling, P. — Vorläufige mitteilungen über ein neues kurz-wirkendes relaxans vom depolarisationshindernden typus das Ro 4-3816, *Schweiz. Med. Wschr.*, 91:455-457, 1961.
22. Jorgensen, A. B. and Lysgaard, A. — A comparative study of different muscle relaxants d-tubocurarine and a derivative of toxiferine (RO 4-3816), *Acta Anaesthe. Scandinav.*, 12:86-87, 1962.
23. Lim, H. S., Davenport, H. T. and Robson, J. C. — The response of infants and children to muscle relaxants, *Anesthesiology*, 25:161-168, 1964.
24. Lucas, B. G. B. — apud 7.
25. Lund, I. and Stovner, J. — Potency and reversibility by prostigmine of Ro 4-3816 and d-tubocurarine, *Acta Anaesth. Scandinav.*, 6:161-170, 1962.
26. Lund, I. and Stovner, J. — Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant, Ro 4-3816, diallyl-nor-toxiferine, trabalho apresentado no Congresso Europeu de Anestesiologia, Viena, 1962.
27. McCaughey, T. S. — The muscle relaxants in infants and children, *Canad. Anaesth. Soc. J.* — 9:293-305 1962.
28. Molina, F. J. y Usubiaga, J. E. — Experimentacion clinica con un nuevo relajante muscular: Ro 4-3816/5-comunicacion previa, *Sem. Med.*, 121:349-353, 1962.
29. Mushin, W. W. — *Thoracic Anaesthesia*, Oxford, Blackwell Sc. Pu., 1963.
30. Payne, J. P. — Anaesthetic management for repair of oesophageal atresia in the new born, *Brit. J. Anaesth.*, 27:388-392, 1955.
31. Rees, G. J. — Anaesthesia in the newborn, *Brit. Med. J.*, 2:1419-1422, 1950.
32. Rees, G. J. — Neonatal anaesthesia, *Brit. Med. Bull.*, 14:38-41, 1958.
33. Rees, G. J. — Pediatric anaesthesia, *Brit. J. Anaesth.*, 32:132-140, 1960.
34. Reis Jr., A. dos — Observações iniciais sobre o uso, em anestesia, de um novo relaxante muscular — o Ro 4-3816, *Rev. Paul. Med.*, 62:65-72, 1963.
35. Reis Jr. A. dos — Considerações sobre a utilização da dialil-nor-toxiferina em anestesiologia, Trabalho apresentado no III Congresso Mundial de Anestesiologia, São Paulo, Brasil, 1964.
36. Salanitre, E. and Rackow, H. — Respiratory complications associated with the use of muscle relaxants in young infants, *Anesthesiology*, 22:194-198, 1961.
37. Seeger, R., Ahnefeld, F. u. Hauenschild, E. — Erfahrungen mit dem neuen synthetischen muskelrelaxans Ro 4-3816 einem derivat des calebassenalkaloides toxiferin, *Anaesthesist*, 11:37-43, 1962.
38. Smith, R. M. — *Anesthesia in infants and children*, St Louis, The C. V. Mosby Company, 1959.
39. Smith, R. M. — The use of curare in infants and children, *Anesthesiology*, 8:176-180, 1947.
40. Stead, A. L. — The response of newborn infant to muscle relaxants, *Brit. J. Anaesth.*, 27:124-130, 1955.
41. Stephen, C. R. — *Elements of pediatric anesthesia*, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1954.
42. Tay, G. — Diallyl-nor-toxiferine — a new relaxant, *Singapori Med. J.*, 4:90-92, 1963.
43. Telford, J. and Keats, A. S. — Succinylcholine in cardiovascular surgery of infants and children, *Anesthesiology*, 18:841-848, 1957.

16. Frey, R. et Seeger, R. — Essais cliniques et expérimentaux avec le nouvel aldaloïde toxiférine et son dérivé le Ro 4-3816, *Anesth. et Analg.*, 18:469-471, 1961.
44. Tschirren, B., Obrecht, R. u. Roth, F. — Klinische erfahrungen mit diallyl-nor-toxiferin (Ro 4-3816) bei der hyperventilationnarkose mit lachgas, *Schweiz. Med. Wschr.*, 93:1072-1075, 1963.
45. Usubiaga, J. E. y Molina, F. J. — Experiencia clinica con un nuevo relajante muscular, *Actas del IX Congresso Argentino de Anestesiologia*, pág. 169-179, 1963.
46. Vega, D. — Valoracion clinica de un nuevo relajador muscular derivado alilico de la toxiferina — Ro 4-3816, *Dia Méd. Urug.*, 27:3557-3564, 1961.
47. Vega, D. — Consideraciones sobre la utilizacion del derivado alilico (Ro 4-3816) de la toxiferina en 250 casos, *Dia Méd. Urug.*, 28: 3934-3936, 1962.
48. Vega, D. — Experiencia clinica con un nuevo relajante muscular: dialil-nor-Toxiferina (Ro-4-3816) Trabalho apresentado no VI Congresso Latino-Americano de Anestesiologia, Lima, 1962.
49. Vieira, Z. E. G. e Veras, S. C. — Anestesia em cirurgia pediátrica, *Rev. Bras. Anest.*, 6:171-184, 1956.
50. Vinnars, E. — Klinische erfahrungen mit Ro 4-3816, diallyl-nor-toxiferin, Trabalho apresentado no Congresso Escandinávico de Anestesiologia, 1962.
51. Waser, P. G. u. Harbeck, P. — Pharmakologie und klinische anwendung des kurzdauernden muskelrelaxans diallyl-nor-toxiferin, *Anaesthesist*, 11: 33-37, 1962.
52. Wilton, T. N. P. — Anaesthesia and the neonate, *Brit. J. Anaesth.*, 32: 116-124, 1960.
53. Zaims, E., Cannard, T. H. and Price, H. L. — Effects of lowered muscle temperature upon neuromuscular blockade in man, *Science*, 128:34-35, 1958.

DR. ALMIRO DOS REIS JR.
Rua das Glicíneas, 80
Vila Mariana — São Paulo