

Contribuição ao estudo da ação central da mianesina

por

Helion Povoá Filho

- 1) Ação sobre as convulsões espinhais
- 2) Ação sobre o tônus muscular

Durante investigações sobre as propriedades farmacológicas dos éteres α -substituídos do glicerol, BERGER e BRADLEY, na British Drug Houses, observaram que, administrando-se alguns destes éteres a animais de experiências (ratos, cobaias, camundongos), surgia uma paralisia com profundo relaxamento muscular (7).

A mianesina, o α - β -dihidroxi- γ -(2-metilfenoxi)-propano revelou-se a mais potente destas substâncias, assim como também a que exibia mais ampla margem terapêutica.

Passemos em resumo as suas principais propriedades físicas, químicas e farmacológicas.

1) PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS

A mianesina é um sólido branco, cristalino, de ponto de fusão 70-71° C, de coeficiente de solubilidade 1.09 g. 100 ml de água, a 22° C.

É muito solúvel no álcool, propilenoglicol assim como nas soluções de uréia.

Suas soluções são muito estáveis e não se alteram por ação do ar, da luz, do frio ou do calor. (1, 2).

2) PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

a) *Sistema cardiovascular e respiração*

Em doses de 10 mg/Kg, usando gatos ou coelhos anestesiados, não há alteração da respiração e pressão sanguínea. Doses maiores provocam a queda transitória da pressão sanguínea, bradicardia e decréscimo do ritmo dos movimentos respiratórios, que, contudo, se tornam mais amplas (5).

b) *Transmissão neuro-muscular*

A injeção intravenosa de mianesina, em dose de 50 mg/Kg, em gatos descerebrados, não altera a excitabilidade indireta do gastrocnêmio. Em ratos, após 500 mg/Kg, a resposta ao estímulo indireto não se faz presente, processando-se contudo à excitação direta (8).

Também, em rãs européias (*Rana temporaria*), com doses produzindo paralisia reversível, a ação curarizante fica evidenciada (7).

Contudo, FINKELMAN e ARIEFF negam a ação curarizante da mianesina, em experiências realizadas com rãs e gatos (9).

c) *Anestesia local*

A ação anestésica local desta substância assemelha-se à da procaina, possuindo cerca de 2/3 de sua atividade (8).

d) *Sistema nervoso central*

A mianesina possui nítida ação central. Assim provoca a diminuição e mesmo abolição dos reflexos espinhais de flexão e extensão contralateral, com doses inferiores à paralisante. O reflexo patelar, todavia, sofre pouca alteração, o que vem a sugerir ação interneuronal da mianesina, mercê da ação seletiva da mesma sobre os reflexos de mais de 2 neurônios (5).

A inibição e a facilitação do reflexo patelar, resultantes do estímulo cortical, são abolidas com doses relativamente pequenas (14).

FINKELMAN e DOBIN, estimulando o córtex de gatos, por aplicação de estriquinina, registraram os potenciais do córtex e da pirâmide, podendo observar que os primeiros prosseguem, ao passo que os últimos são abolidos após injeção de 30 mg/Kg de mianesina, por via intravenosa. Daí, concluíram que esta substância não age sobre as células corticais, mas impede a transmissão através das vias eferentes subcorticais (15).

Cumpre, também assinalar a poderosa ação anticonvulsivante da mianesina em relação às convulsões eletricamente induzidas no rato e no coelho (16) e às convulsões pela estriquinina (5, 6, 7).

f) *Importância clínica*

MALLINSON, incumbido pela B.D.H., de investigar as aplicações clínicas da mianesina, ficou impressionado com as vantagens que a mesma apresentava, qualificando-a como o "maior avanço na anestesia desde a introdução do tionembotal", graças ao relaxamento muscular que produz (13). Além da ação coadjuvante na anestesia, a mianesina é usada no parkinsonismo, nos movimentos coreicos e atetósicos e nos estados espásticos e convulsivos.

g) *Metabolismo*

A mianesina é prontamente metabolizada no organismo. Em urinas de pacientes parkinsonianos, tratados com esta substância, foram isolados 2 ácidos orgânicos: um é o ácido β -o-toloxilático e o outro, excretado em muito menor quantidade, parece ser um composto representando um degrau próximo na degradação da mianesina.

Convém frisar que ambos não possuem a atividade própria desta substância (2).

Neste trabalho, estudaremos primeiramente a ação da mianesina sobre o organismo do *Leptodactylus ocellatus*, a rã do Rio de Janeiro. Em seguida, focalizaremos a ação anticonvulsivante desta substância em relação às convulsões da crioepilepsia e da estriquinina, produzidas no mesmo animal.

Finalmente, trataremos da ação da mianesina sobre a contratura reflexa da pata do coelho espinhal provocada pelo arrancamento da pele da mesma.

AÇÃO DA MIANESINA SOBRE O ORGANISMO INTACTO

Utilizamos, em nossas experiências, uma solução injetável a 10%, da B.D.H., que era convenientemente diluída em Ringer de rã e injetada no saco linfático ventral do animal de experiência. Num total de 70 rãs injetadas com doses variando de 25 a 250 mg/Kg, pudemos observar o seguinte:

As doses abaixo de 40 mg/Kg não provocam aparentemente alterações no estado geral da rã, que prossegue com sua vivacidade normal e saltando coordenadamente. Nota-se, todavia, que, às vezes, o reflexo de correção, ao ser o animal colocado de costas se faz com ligeiro atraso.

As doses compreendidas entre 40 e 150 mg/Kg provocam ao fim de alguns minutos sinais como: diminuição do reflexo de correção e, por vezes, abolição do mesmo, certa lentidão nos saltos com nítida dificuldade em sua realização, persistindo contudo coordenados, e hipotonia no trem posterior do animal, sinais êstes tanto mais evidentes, quanto maior tiver sido a dose administrada.

A rã porém continua apresentando movimentos voluntários vivos e, por excitação mecânica das extremidades dos dedos, obtemos respostas reflexas dos membros.

Em algumas experiências, foi possível observar-se que, após um certo tempo (cêrca de uma hora e meia para doses compreendidas entre 100 e 150 mg/Kg), houve uma certa melhoria no estado geral da rã, traduzindo-se por maior vivacidade na execução dos saltos e menor dificuldade em realizar-se a correção.

As doses compreendidas entre 150 e 250 mg Kg provocam fenômenos semelhantes, embora mais acentuados. Assim é o reflexo de correção abolido na maioria das vezes, permanecendo também o animal em estado de imobilidade e extrema atonia. Excitações das extremidades dos dedos provocam respostas reflexas dos membros, em geral diminuídas na sua intensidade.

Não sofrem alteração aparente os reflexos corneanos assim como os movimentos respiratórios.

A rã permanece por algumas horas (2 a 3 aproximadamente) neste estado, observando-se o desaparecimento dos sinais já indicados muito lenta e progressivamente.

ACÇÃO DA MIANESIA SÔBRE AS CONVULSÕES DA CRIOEPILEPSIA

Antes de estudá-la, convém explicar succintamente a natureza do fenômeno da crioepilepsia:

Em 1933, MIGUEL OZORIO DE ALMEIDA descobriu, ao fazer experiências com uma preparação de rã espinhal, um fenômeno, que consistia no seguinte: o resfriamento da medula espinhal, a 4 ou 5° C, em Ringer, estando o resto da preparação à temperatura ambiente, ocasionava ataque epileptiforme típico no trem posterior do animal. Denominou-se êste fenômeno de crioepilepsia e constituiu-se êle no ponto de partida de uma série de pesquisas até hoje continuando a se processar.

Antes, porém, cumpre frisar a importância da crioepilepsia: constituiu-se ela na primeira tentativa coroada de êxito na obtenção de uma epilepsia de origem espinhal.

Com efeito, desde a clássica descoberta de FRITSCH e HITZIG que produziram ataques epileptiformes, por excitação elétrica dos centros motores cerebrais, tentou-se a obtenção de convulsões por meio da excitação de outros centros nervosos, inclusive a medula espinhal.

No que diz respeito, todavia, a esta última, as tentativas da maioria dos pesquisadores, com o fito de obter fenômenos convulsivos viram-se totalmente frustradas, ocasionando a declaração em 1926 de KINNIER WILSON: "segundo me consta, ainda não foi encontrada uma epilepsia estritamente espinhal, embora não exista impossibilidade teórica em sua produção".

Descrição do ataque

O ataque nunca falta no Rio de Janeiro, abaixo dum limite superior de temperatura que é de 8,5° em média.

Colocando a medula espinhal no Ringer resfriado, não se nota a princípio reação alguma. Em seguida, surgem pequenas contrações fibrilares, que se vão pouco a pouco intensificando e fundindo-se gradual-

mente em uma fase tônica, durante a qual ficam contraídos em extensão os membros posteriores.

Depois da fase tônica, inicia-se a terceira fase do ataque: a fase clônica, em que teremos convulsões deste tipo, cuja frequência e força vão progressivamente diminuindo, até a imobilidade total do trem posterior.

Após o ataque, desaparecem os reflexos. Podemos recuperá-los, imergindo a medula espinhal num banho de Ringer, durante alguns minutos (3, 4).

Ação da mianesina sobre o ataque

Realizamos uma série de 59 experiências com a rã do Rio de Janeiro, o *Leptodactylus ocellatus*, cujo peso achava-se compreendido entre 18 e 103 gramas.

A preparação medula espinhal isolada-trem posterior foi feita após um tempo oscilando entre 23 e 76 minutos depois da injeção de mianesina.

De um modo geral, na maior parte das experiências, o intervalo que decorreu entre a administração da substância e o início da preparação foi de 25 a 50 minutos.

Os reflexos mostravam-se em flexão, com vivacidade aproximadamente normal, enfraquecidos porém em alguns casos.

Os resultados gerais acham-se expostos nos quadros I e II.

Nestes quadros temos 2 colunas nas quais se acham representados respectivamente o peso da coluna vertebral e o produto $(P_1 \cdot P_m)^{-2/3}$, em que P_1 é o período latente do ataque em minutos, e P_m é o peso da coluna vertebral em gramas, valor este estabelecido por MIGUEL OZORIO DE ALMEIDA e seus colaboradores, como sendo aproximadamente uma constante para uma determinada temperatura (4).

No quadro I acham-se expostos os resultados de 37 experiências, nas quais utilizamos como banho refrigerante uma solução de Ringer, de temperatura superior a 0°C.

Pelo exame deste, verifica-se que as doses abaixo de 40 mg/Kg enfraquecem frequentemente as manifestações convulsivas, reduzindo-as por vezes a fracos tremores das pernas.

Em um caso de 13 experiências houve mesmo abolição completa das manifestações motoras.

Doses mais elevadas determinaram a abolição do ataque em quasi todos os casos.

QUADRO I

Dose (mg Kg)	Tempo entre injeção e operação (min.)	Reflexos preparação	Tremores	Periodo latente tremores	Ataque	Periodo latente ataque	Temp. (°C) Ringer	Pêso coluna vertebral	$(P_1 \cdot P_m)^{-2/3}$
25	68	++++	+	50"	Fraço	1'10"	1°7	2.15g	0.7
25	76	++++	+	45"	Fraço	1'12"	1°5	2.55g	0.64
30	23 1/2	++	+	55"	Mt fraço	2'	0°7	1.965g	1.27
30	30 1/2	++++	+	55"	Fraço	1'20"	0°7	2.21g	0.79
30	32	++++	+	1'05"	Fraço	1'45"	0°5	1.95g	1.12
40	23	++++	0	—	0	—	1°2	—	—
40	28 1/2	++++	+	1'30"	0	—	0°6	—	—
40	28 1/2	++++	+	50"	0	—	0°4	—	—
40	38	+++	+	45"	0	—	0°	—	—
40	39 1/2	++++	+	35"	Mt fraço	1'20"	0°8	1.34g	1.09
40	40 1/2	++++	+	30"	Mt fraço	45"	0°6	1.18g	0.67
40	49	++++	+	1'25"	Mt fraço	1'45"	0°8	2.76g	0.89
40	50	++++	+	1'10"	Fraço	1'30"	0°	2.06g	0.95
50	26 1/2	++++	+	25"	0	—	1°	—	—
50	27 1/2	++++	+	1'15"	0	—	0°	—	—
50	30	++++	+	2'15"	0	—	3°	—	—
50	31 1/2	+++	+	1'30"	0	—	0°	—	—
50	35	++++	+	1'	0	—	1°	—	—
50	45	++	0	—	0	—	3°4	—	—
50	45	+++	+	40"	0	—	0°	—	—
60	31	++++	+	45"	0	—	1°	—	—
60	32 1/2	++++	0	—	0	—	1°7	—	—
60	37	++++	0	—	0	—	0°5	—	—
60	47	++++	0	—	0	—	0°3	—	—
60	48 1/2	++++	0	—	0	—	0°	—	—
60	49	++++	+	40"	Mt fraço	1'20"	0°	1.28g	1.13
60	53	+++	0	—	0	—	0°6	—	—
70	32 1/2	+++	0	—	0	—	0°9	—	—
70	36 1/2	++++	0	—	0	—	0°	—	—
70	38 1/2	++++	0	—	0	—	1°6	—	—
70	41	++	+	1'45"	0	—	0°	—	—
70	63 1/2	++++	+	1'05"	0	—	0°1	—	—
80	34	++++	0	—	0	—	0°7	—	—
100	25	+++	0	—	0	—	3°5	—	—
100	41	+++	0	—	0	—	4°	—	—
200	32 1/2	+	0	—	0	—	2°2	—	—
200	54 3/4	0	0	—	0	—	4°2	—	—

Reflexos da preparação -- 0: ausentes; +: esboçados; ++: fracos; +++: médios; ++++: vivos.

QUADRO II

Dose (mg Kg)	Tempo entre injeção e operação (min.)	Reflexos preparação	Tremores	Periodo latente tremores	Ataque	Periodo latente ataque	Temp. (°C) Banho	Pêso coluna vertebral	$(P_1 \cdot P_m)^{-2/3}$
60	25 1/2	+++	+	50"	Mt fraço	1'15"	-2°1	2.66g	0.65
60	44 1/2	++++	+	30"	Mt fraço	1'25"	-3°2	1.40g	1.13
60	53 1/2	++	+	50"	Mt fraço	1'30"	-2°5	2.125g	0.91
60	61 1/2	+++	+	47"	Mt fraço	2'10"	-2°3	2.39g	1.22
70	38 1/2	++++	+	1'25"	0	—	-3°1	—	—
70	42 1/2	++++	+	1'05"	0	—	-2°3	—	—
80	40 1/2	++++	+	1'40"	0	—	-3°4	—	—
80	44	++++	0	—	0	—	-0°3	—	—
80	44 1/2	++++	+	1'30"	0	—	-2°8	—	—
80	49 1/2	++++	+	1'10"	Mt fraço	1'55"	-4°3	1.265g	1.64
80	50	++++	+	1'45"	0	—	-4°1	—	—
89	41	+	+	1'10"	Mt fraço	1'20"	-4°3	1.935g	0.86
90	27	+	+	2'25"	0	—	-3°5	—	—
90	29 1/2	++++	+	50"	Mt fraço	1'05"	-5°8	2.22g	0.64
100	35	++++	0	—	0	—	-3°3	—	—
100	38 1/2	++++	+	55"	0	—	-4°7	—	—
100	43 1/2	++++	+	1'	0	—	-4°7	—	—
120	35	+	+	1'25"	0	—	-4°3	—	—
120	35 1/2	+++	+	1'50"	0	—	-6°1	—	—
120	41 1/2	++++	0	—	0	—	-3°7	—	—
120	47 1/2	+++	0	—	0	—	-3°2	—	—
140	40 1/2	++++	+	1'15"	0	—	-5°2	—	—

No quadro II, acham-se expostos os resultados de 22 experiências, nas quais utilizamos como banho refrigerante solução hipertônica de NaCl (10%), cuja temperatura inferior a 0°C achava-se situada entre -0,3° e -6,1°C.

Pelo exame dêste, verifica-se que as doses abaixo de 60 mg/Kg enfraquecem as manifestações convulsivas, permanecendo, não obstante, o ataque epileptiforme com suas características próprias, muito embora diminuído na intensidade.

As doses mais elevadas, compreendidas entre 70 e 90 mg/Kg reduzem geralmente as manifestações convulsivas a tremores fracos das pernas.

Doses superiores a 100 mg/Kg determinaram a abolição do ataque em todos os casos.

AÇÃO DA MIANESINA SÔBRE AS CONVULSÕES DA ESTRIQUININA

Realizamos uma série de 37 experiências com o *Leptodactylus ocellatus* para verificar a ação da mianesina sôbre as convulsões estrícnicas.

Os resultados gerais acham-se expostos nos quadros III e IV.

No quadro III, acha-se representada uma série de 27 experiências nas quais injetamos mianesina, em doses diversas, e, após um intervalo de 11 a 39 minutos, em geral de 11 a 25 minutos, uma dose de 1 mg/Kg de estriquinina.

Convém ressaltar que esta dose já se acha estandardizada no Laboratório de Fisiologia do Instituto Oswaldo Cruz como a limiar convulsivante, produzindo, após um período latente de 20 a 30 minutos, o surto das convulsões típicas dêste alcalóide, que se conservam inalteradas por algumas horas.

Analizando-se o quadro III, observamos que a mianesina provocou um atraso no surto das convulsões do alcalóide, sendo que, com doses compreendidas entre 200 e 250 mg/Kg, manifestou-se apenas uma hiper-reflexia de tipo estrícnico.

Não notamos, porém, nas várias doses utilizadas a supressão completa dos efeitos da estriquinina, que, contudo, se manifestavam após uma latência maior.

No quadro IV, acham-se representadas 10 experiências, nas quais injetamos mianesina, em doses de 100 e 200 mg/Kg, e, após um intervalo de 10 a 22 minutos, uma dose de 2 mg/Kg de estriquinina.

Pela análise do mesmo, observamos que, com uma dose de 200 mg/Kg, dose paralisante como já vimos, notou-se um ligeiro atraso no surto das convulsões estrícnicas, que foram outrossim deprimidas em sua intensidade, denotando por conseguinte a existência de um antagonismo muito discreto, com tais quantidades.

QUADRO III

MIANE-SINA	50 mg Kg							70 mg Kg							100 mg Kg							
	Inter- valo	10'	20'	30'	40'	50'	60'	Inter- valo	10'	20'	30'	40'	50'	60'	Inter- valo	10'	20'	30'	40'	50'	60'	
Rã Test...	---	+	+++	+++	+++	+++		---	0	0	+++	+++	+++	+++		0	++	+++	+++	+++	+++	+++
Rã 1.....	24'	0	+	+	++	++		20'	0	0	+	+	+	+		22'	0	0	+	+	++	++
Rã 2.....	27'	0	+	+	++	++		23'	0	0	+	+	++	++		23'	0	0	0	+	+	+
Rã 3.....	30'	0	+	++	+++											21'	0	0	+	+	++	++
Rã 4.....	35'	0	++	++	+++																	

MIANE-SINA	120 mg Kg							150 mg Kg							200 mg Kg								
	Inter- valo	10'	20'	30'	40'	50'	60'	Inter- valo	10'	20'	30'	40'	50'	60'	Inter- valo	10'	20'	30'	40'	50'	60'		
Rã Test...	---	0	+	+++	+++	+++	+++		0	0	++	+++	+++	+++		+	+	+++	+++	+++	+++	+++	
Rã 1.....	22'	0	0	0	+	+	++		12'	0	0	+	+	+	+		17'	0	+	+	+	+	
Rã 2.....	22'	0	0	0	+	+	+		11'	0	0	+	++	++	++		18'	0	0	0	+	+	
Rã 3.....									14'	0	0	0	0	0	+		21'	0	0	0	0	+	+

MIANE-SINA	250 mg Kg						
	Inter- valo	10'	20'	30'	40'	50'	60'
Rã Test	---	+	+	+++	+++	+++	+++
Rã 1.....	19'	0	0	0	0	+	+
Rã 2.....	17'	0	0	0	0	+	+
Rã 3.....	21'	0	0	0	0	+	+

Nêste quadro, acham-se representados os intervalos entre as injeções de mianesina e estriquinina, as doses de mianesina e o estado geral posterior do animal, assim esquematizado:

0 ausência de efeitos do alcalóide
+ hiper-reflexia estriânica
++ reflexos tônicos convulsiformes, denotando um estado pré-convulsivo.
+++ convulsões típicas

QUADRO IV

MIANE- SINA	100 mg/Kg							200 mg/Kg						
	Intervalo	10	20'	30'	40'	50'	60'	Intervalo	10'	20'	30'	40'	50'	60'
Rã Test.	—	+	+++	+++	+++	+++	+++	—	+	+++	+++	+++	+++	+++
Rã 1.....	19'	++	+++	+++	+++	+++	+++	22'	+	++	++	++	+++	+++
Rã 2.....	21'	++	++	+++	+++	+++	+++	22'	+	++	++	++	++	+++
Rã 3.....	10'	++	++	++	+++	+++	+++	10'	+	++	++	++	++	++
Rã 4.....	11'	++	++	++	+++	+++	+++	12'	+	++	++	++	++	+++

AÇÃO DA MIANESINA SÔBRE A CONTRATURA DA PATA DO COELHO ESPINHAL PRODUZIDA PELO ARRANCAMENTO DA PELE DO MESMO

Esta contratura foi obtida pela primeira vez por MIGUEL OZORIO DE ALMEIDA e HENRI PIÉRON (17, 18), tendo conseguido uma hipertonia da perna do coelho espinhal quando se arrancava a pele da mesma.

Realizamos uma série de 5 experiências no coelho espinhal, tendo sido previamente arrancada a pele de uma das pernas.

Seccionamos em primeiro lugar a medula espinhal ao nível das últimas dorsais, com o fito não só de impedir a dor como também eliminar os movimentos voluntários do animal.

Desenvolve-se a contratura em flexão 2 a 3 horas após o arrancamento da pele, servindo assim o animal para o estudo não só da ação de uma substância sobre a contratura, como também sobre o estado geral, que se revela pela vivacidade do coelho, atitude da cabeça, correção quando colocado de costas, etc. . . que se tornam normais pouco após a operação.

Nas doses utilizadas (25 a 30 mg/Kg), a mianesina, injetada lentamente na veia da orelha (cerca de 1½ a 2 minutos), provocou diminuição ou mesmo abolição da contratura cerca de 3½ a 4 minutos após a injeção.

Os reflexos patelares sofreram pouca alteração, tornando-se enfraquecidos em um caso apenas. O estado geral apresentou ligeira depressão, manifestando-se o tônus da cabeça diminuído em grau moderado e a correção se fazendo com alguma dificuldade.

Os efeitos da mianesina revelaram-se bastante fugazes, notando-se ao fim de poucos minutos (13 a 19) desaparecimento dos sinais descritos e retorno da contratura.

Em um caso, observamos, durante minutos, logo após a injeção, acentuada rigidez dos membros anteriores, lembrando a rigidez de des-cerebração.

DISCUSSÃO

BERGER e BRADLEY obtiveram, na rã européia (*Rana temporaria*), paralisia flácida e cessação dos movimentos respiratórios por injeção de mianesina no saco linfático ventral, chegando até a perda da excitabilidade indireta dos músculos em doses que causavam paralisia reversível (7).

Contudo FINKELMAN e ARIEFF negam a ação curarizante da mianesina, por experiências realizadas em gatos e rãs européias (9).

Em nossas experiências com o *Leptodactylus ocellatus*, obtivemos, utilizando doses de 150 a 250 mg/Kg paralisia flácida, conservando-se contudo os movimentos respiratórios.

Também foi estudada a ação da mianesina sobre a crioepilepsia, tendo sido abolidos os movimentos convulsivos com doses de 50 mg/Kg, a temperatura superior a 0°C, e até 100 mg/Kg, a temperatura inferior a 0°C, conforme expusemos nos quadros I e II.

A ação da mianesina sobre as convulsões da estriquinina tem sido bastante estudada por vários autores.

Trabalhos de BERGER e BRADLEY (5, 7) revelam ação antagônica, em ratos, destas 2 substâncias, ação esta diferente da produzida pelos barbitúricos, uma vez que em doses insuficientes para causar paralisia, seria capaz a mianesina de suprimir os efeitos estrícnicos (6).

Com este resultado, sugere BERGER a hipótese de que a mianesina e a estriquinina agiriam no mesmo neurônio da medula espinhal, ou seja, o neurônio internuncial, que após tratado pela mianesina se tornaria insensível aos efeitos do alcalóide.

Nossos resultados com o *Leptodactylus ocellatus* diferem um pouco dos de BERGER, uma vez que realmente observamos antagonismo de efeitos entre estas 2 substâncias, contudo não tão absoluto, como o afirma este autor.

Uma dose paralisante de mianesina, qual seja a de 200 mg/Kg, impede o surto das convulsões pela estriquinina, após a injeção de uma dose limiar convulsivante do alcalóide. Não obstante, surgem sinais de intoxicação estrícnica, tais como hiperreflexia generalizada e, por vezes, reações denotando certa tonicidade.

Esta mesma dose é ineficaz para se opor aos efeitos da estriquinina, injetada em dose de 2 mg/Kg, surgindo as convulsões típicas com algum atraso e um tanto deprimidas na sua intensidade.

Finalmente, realizamos uma série de experiências estudando a ação da mianesina sobre a contratura em flexão da perna do coelho espinhal, produzida experimentalmente pelo arrancamento da pele da mesma.

Esta contratura é de origem reflexa e motivada pelos estímulos nervosos aferentes que se intensificam com o arrancamento da pele, pois que ficam dilacerados vários filetes nervosos expostos ao ar, que originarão excitações responsáveis pela hipertonia verificada.

Também a perna contralateral apresenta um aumento do tônus embora em grau menor (17, 18).

A mianesina, em doses de 25 a 30 mg/Kg, diminuiu ou mesmo aboliu a contratura, exercendo certo grau de depressão no estado geral do coelho. Estes efeitos são fugazes, uma vez que de acordo com as experiências de TITUS, ULICK e RICHARDSON, a mianesina desaparece rapidamente da corrente sanguínea, assim se explicando sua ação efêmera, quando injetada por via intravenosa (10).

Em um caso, notamos certa rigidez dos membros anteriores, pouco após injetada a mianesina, rigidez esta que lembrava a de descerebração e já tendo sido descrita por outros autores (8, 11).

Podemos explicá-la, como se processando uma secção farmacológica, motivada pela ação deprimente da droga em certas estruturas do mesencéfalo, e não a uma ação direta sobre o músculo (8).

Êstes resultados vêm indicar, assim como todos os anteriores, que a mianesina exerce nítida ação deprimente sobre o sistema nervoso central, especialmente sobre a medula espinhal.

À luz desta interpretação, poderemos explicar todos os nossos resultados obtidos, a saber:

a) A ação sobre o organismo intacto revela ação deprimente central.

b) A ação anticonvulsivante em relação à crioepilepsia só pode ser interpretada, admitindo-se uma depressão na medula espinhal.

c) Da mesma maneira, pode ser explicada a ação anticonvulsivante desta substância em relação à estriquinina, ação esta que não seria contudo suficiente para impedir o surto dos efeitos típicos do alcalóide, vindo a lançar dúvidas sobre se, realmente, como o afirma BERGER, a ação da mianesina e estriquinina se faz sobre o neurônio internuncial e que, êste, tratado previamente por uma dose abaixo da paralisante de mianesina, se torna insensível aos efeitos da estriquinina.

d) Finalmente, inclinamo-nos a admitir ação central, ou melhor, na medula espinhal, no caso da abolição da contratura de origem reflexa no coelho espinhal, uma vez que tanto a conservação do reflexo patelar, quanto a do tônus da cabeça parecem afastar a possibilidade de intervenção periférica da mianesina.

RESUMO E CONCLUSÕES

1) Neste trabalho, expusemos a ação da mianesina sobre o organismo do *Leptodactylus ocellatus*, sobre as convulsões da crioepilepsia e estriquinina produzidas experimentalmente no mesmo e também a ação desta substância sobre a contratura em flexão da perna do coelho espinhal produzida pelo arrancamento da pele da mesma.

2) A mianesina provocou em doses de 150 a 200 mg/Kg paralisia flácida no *Leptodactylus ocellatus*.

3) A mianesina revelou-se capaz de suprimir os movimentos convulsivos de tipo epileptiforme, obtidos pelo resfriamento brusco da medula espinhal.

4) No *Leptodactylus ocellatus* o antagonismo da mianesina e estriquinina não é muito acentuado e doses paralisantes da primeira são ineficazes para impedir o surto dos efeitos do alcalóide.

5) A mianesina provocou uma abolição na contratura em flexão da perna do coelho espinhal motivada pelo arrancamento da pele da mesma.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGER, F.M. and BRADLEY, W.,
The Lancet, 18, 1947, 97.
2. RILEY, R.F. and BERGER, F.M.,
Archives of Biochemistry, vol. 20, 1949, N.º 1.
3. OZORIO DE ALMEIDA, M., MOUSSATCHÉ, H. e VIANNA DIAS, M.,
Rev. Brasil. Biol., 1(2) : 179-194, 1941.
4. OZORIO DE ALMEIDA, M., MOUSSATCHÉ, H. e VIANNA DIAS, M.,
Rev. Brasil. Biol., 2(4) : 455-471, 1942.
5. BERGER, F.M.,
The Journal of Pharmacology and Exptl Therapeutics 1949, vol. 96. n.º 4, 249.
6. BERGER, F.M.,
Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacol. vol. 20, n.º 2, 1947, 94.
7. BERGER, F.M. and BRADLEY, W.,
Brit. Journal Pharmacol. 1946, 1, 265.
8. BERGER, F.M.,
Brit. Jour. Pharm. 1947, 2, 241.
9. ISIDORO FINKELMAN, M.D. and ARIEFF, A.J., M.D.,
The Journal of Nervous and Mental Disease, vol. 109, n.º 4, 1949, 326.
10. TITUS, E., ULICK, S. and RICHARSON, A.P.,
The Journal of Pharmac. and Exptl. Therapeutics, 1948, vol. 93, n.º 2, 129.
11. BURKE, J.C. and LINEGAR, C.R.,
Federation Proc. 7 : 208, 1948.
12. NICOLAU, J.C.,
Revista Clínica Española — t. 33, 1949, n.º 1.
13. MALLINSON, F.B., M.R.C.S., D.A.,
The Lancet — n.º 6438 — 1947, 252.
14. HENNEMAN, E. and SCHERRER, J.,
The Journal of Pharmacology and Exptl Therapeutics, Vol. 97, 1949, n.º 3.
15. FINKELMAN, I., M.D., and DOBIN, M.B., M.D.,
The Journal of Nervous and Mental Disease — vol. 109, n.º 4, 1949.
16. BERGER, F.M.,
Jour. Pharmacol. 93, 470-81, 1948.
17. OZORIO DE ALMEIDA, M. et PIÉRON, H.,
Comptes rendus de la Soc. de Biol. — 1924 — t. 90, 1402.
18. OZORIO DE ALMEIDA, M.,
Comptes rendues de la Soc. de Biol., 1933, t. 14, 834.