

## **ALGUNS ASPECTOS DA AÇÃO BLOQUEADORA GANGLIONAR DO NAFTIDROFURYL**

### **SOME ASPECTS OF THE NAFTIDROFURYL GANGLIONIC BLOCKING ACTION**

VIRGILIO AUGUSTO FORTES \*  
FRANCISCO CERSÓSIMO \*\*  
SEBASTIÃO AVELINO LOPES \*\*  
JOÃO GUALBERTO DE SÁ SCHEFFER \*\*

Recebido em 4/9/72

Aprovado em 26/9/72

#### **INTRODUÇÃO**

Fontaine et alii (2,3), descreveram vários aspectos farmacológicos e toxicológicos do naftidrofuryl, recentemente introduzido no arsenal terapêutico como vasodilatador periférico. De acordo com autores citados (2), as ações farmacológicas resultam de ação vasodilatadora direta, bloqueio ganglionar autonômico e certa atividade adrenolítica. Observaram ainda potente ação anestésica local, cerca de oito vezes maior do que a da procaina.

O presente trabalho foi realizado com a finalidade de estudar alguns aspectos da atividade bloqueadora ganglionar do naftidrofuryl e, em estudo comparativo com a procaina, verificar possível relação entre a atividade ganglioplégica e a anestésica local.

#### **MATERIAL E MÉTODOS**

Vinte e quatro cães adultos, de ambos os sexos, com raças diversas e peso variando de 5 a 12 kg, foram anestesiados com pentobarbital sódico, aplicado pela via intravenosa (veia radial).

Os animais foram preparados para o registro da pressão arte-

\* Professor Assistente de Farmacologia.

\*\* Professores Adjuntos de Farmacologia, do Departamento de Farmacologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Paraná.

riai carotídea e para instalação de respiração controlada. A veia femoral foi canulada com tubo de polietileno para a aplicação de drogas. Todas as experiências foram realizadas com os animais vagotomizados bilateralmente e o nervo vago direito foi preparado para estimulação elétrica de fibras pré ganglionares. Foram utilizados eletrodos impolarizáveis de platina e os estímulos elétricos foram fornecidos por estimulador de ondas retangulares, Palmer (Modelo H 45), com intensidade de 2 volts, frequência de 10 ciclos por segundo e duração de 10 segundos.

#### DROGRAS E DOSES UTILIZADAS

- 1 — Cloreto de cálcio — Lab. J.T. Baker. Solução a 10 por cento, utilizado como antagonista do naftidrofuryl e da procaina, em doses de 50 mg/kg.
- 2 — McN-A-343 — Cloreto de 4-(m-clorfenil carbamoiloxi)-2-butiriltrimetil-amoneo) — Lab. Mc Neil. Solução a 1 por mil. Utilizado como estimulante ganglionar do tipo muscarínico, em doses de 50 a 100  $\mu$ g/kg.
- 3 — Naftidrofuryl (Iridux) — Lab. Silva Araujo-Roussel S. A. — Utilizado em solução a 5 por mil, em doses de 5 mg/kg.
- 4 — Neostigmina (Prostigmine) — Lab. Roche. Ampolas com 0,5 mg/ml. Utilizada como antagonista do naftidrofuryl e da procaina, em doses de 0,10  $\mu$ g/kg.
- 5 — Nicotina (SO<sub>4</sub>—) — Lab. J.T. Baker. Solução a 1 por mil, utilizada como estimulante ganglionar do tipo nicotínico, em doses de 25 a 50  $\mu$ g/kg.
- 6 — Pentobarbital sódico (Nembutal) — Lab. Abbott. Solução a 30 por cento, utilizado como anestésico geral, em doses de 30 mg/kg. Doses adicionais foram empregadas quando necessário.
- 7 — Procaina (Novocaina) — Lab. Hoechst do Brasil. Solução a 50 por cento, utilizada em doses de 40 mg/kg.
- 8 — Veratrina (SO<sub>4</sub>—) — Lab. Merck. Solução a 1 por mil, utilizada como antagonista do naftidrofuryl e da procaina, em doses de 400  $\mu$ g/kg.

## SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA

As experiências foram distribuídas em 3 grupos da seguinte maneira:

### 1 — ESTUDO DA ATIVIDADE GANGLIONAR AUTONÔMICA DO NAFTIDROFURYL

#### 1.1 — Sobre receptores do tipo nicotínico.

Para o estudo da atividade do naftidrofuryl sobre receptores do tipo nicotínico foi utilizada a nicotina, em doses estimulantes ganglionares, que apresentam respostas pressoras cujas inibições podem refletir a atividade bloqueadora sobre os referidos receptores.

#### 1.2 — Sobre receptores do tipo muscarínico.

Com relação a receptores muscarínicos foi utilizado o McN-A-343, substância descrita por Roszkowski (7) como estimulante ganglionar autonômica de receptores do tipo muscarínico, especialmente ativa sobre ganglios do sistema simpático. O estímulo ganglionar pelo McN-A-343 se traduz em respostas pressoras que podem ser modificadas por substâncias com atividade bloqueadora ganglionar de receptores muscarínicos.

#### 1.3 — Sobre respostas decorrentes de estimulação elétrica de fibras nervosas pré ganglionares.

A estimulação elétrica de fibras pré ganglionares, permite o estudo da transmissão sináptica ganglionar com relação a substâncias com atividade sobre aquelas estruturas. Assim o estímulo elétrico do nervo vago em cães, acarreta queda da pressão arterial que pode ser inibida por substâncias ganglioplégicas.

### 2 — ESTUDO COMPARATIVO COM A PROCAINA

2.1 — Admitindo-se a possibilidade da atividade ganglionar do naftidrofuryl estar relacionada à sua potente ação anestésica local, estudo comparativo foi realizado com a procaina. Como o naftidrofuryl revelou-se oito vezes mais potente que a procaina (2), foi estabelecida correlação entre a potência anestésica de ambos, para a escolha das doses utilizadas.

### 3 — ANTAGONISMO ÀS AÇÕES GANGLIONARES DO NAFTIDROFURYL E DA PROCAINA

3.1 — A neostigmina, o cálcio e a veratrina exercem efeito antagônico a bloqueios ganglionares autonômicos causados por determinadas substâncias. Por esta razão, foram programados grupos de experiências utilizando cada um destes antagonistas para o naftidrofuryl e para a procaina, inclusive pela possibilidade de se obter outros subsídios para diferenciar as ações de ambos.

Foram realizadas vinte e quatro experiências, sendo separadas em dois grupos de doze para o naftidrofuryl e outras tantas para a procaina. Estes grupos foram ainda subdivididos em subgrupos de quatro experiências, para a utilização de cada um dos antagonistas.

As substâncias estimulantes ganglionares (Nicotina e Mc-A-343) bem como a estimulação nervosa (Nervo vago), foram utilizadas antes do naftidrofuryl ou procaina, repetidas após o seu emprego e nos subgrupos de quatro experiências, após a aplicação de cada um dos antagonistas (Neostigmina, cálcio ou veratrina).

As variações tensionais foram registradas em quimógrafo com papel esfumado, medidas e referidas em milímetros de mercúrio.

#### RESULTADOS

##### **Atividade bloqueadora do naftidrofuryl sobre receptores nicotínicos.**

O naftidrofuryl exerceu bloqueio evidente de receptores nos quais atua a nicotina, inibindo as respostas pressoras causadas por ela através de estímulo ganglionar. Estes aspectos podem ser observados nos resultados apresentados nas Tabelas I, III e V e nas Figuras, 1, 2 e 3.

##### **Atividade bloqueadora do naftidrofuryl sobre receptores muscarínicos.**

As respostas pressoras do McN-A-343, foram inibidas parcialmente pelo naftidrofuryl, revelando atividade bloqueadora sobre receptores ganglionares autonômicos do tipo muscarínico (Ver Tabelas I, III e V e Figuras 1, 2 e 3).

##### **Atividade bloqueadora do naftidrofuryl sobre respostas decorrentes de estimulação elétrica pré ganglionar em estrutura parassimpática.**

A queda da pressão arterial decorrente de estímulos elétricos vagais, foi potentemente inibida pelo naftidrofuryl, cujos resultados estão apresentados nas Tabelas I, III e V e nas Figuras 1, 2 e 3.

### **Estudo comparativo da atividade bloqueadora ganglionar do naftidrofuryl com a da procaina.**

O naftidrofuryl, em doses oito vezes menor que as da procaina, apresentou atividade ligeiramente mais potente como bloqueador de receptores ganglionares do tipo nicotínico.

Em receptores ganglionares do tipo muscarínico a atividade bloqueadora do naftidrofuryl foi menos intensa.

A inibição da queda da pressão arterial causada por estímulo elétrico do nervo vago, foi igualmente potente tanto com o emprego do naftidrofuryl como com o da procaina.

As Tabelas I, II, III, IV, V e VI e as Figuras 1, 2 e 3, apresentam estes resultados.

### **Atividade antagônica da neostigmina, cálcio e veratrina às ações bloqueadoras ganglionares do naftidrofuryl e da procaina.**

Neostigmina — As ações ganglionares do naftidrofuryl e da procaina foram antagonizadas parcialmente pela neostigmina em percentuais bastante aproximados (Ver Figura 1).

Cálcio — A inibição das respostas pressoras da nicotina pelo naftidrofuryl e pela procaina foi parcialmente antagonizada pelo cálcio, havendo certa proporção ao grau de inibição apresentado.

Sobre a inibição de respostas pressoras do McN-A-343, o cálcio potenciou a ação do naftidrofuryl e exerceu fraco antagonismo à da procaina.

A atividade inibitória do naftidrofuryl sobre a queda da pressão arterial por estímulo vagal foi ligeiramente potenciada pelo cálcio, não sendo entretanto modificada com relação à procaina. (Ver Figura 2).

Veratrina — Houve antagonismo parcial com a veratrina à inibição de respostas pressoras da nicotina com maior eficácia para a procaina que para o naftidrofuryl.

A inibição das respostas pressoras do Mc-N-A-343, foi completamente antagonizada pela veratrina havendo inclusive potenciação, tanto com referência ao naftidrofuryl como com à procaina.

A potente inibição das respostas à estimulação vagal, causada pelo naftidrofuryl e pela procaina foi fracamente antagonizada pela veratrina (Ver Figura 3).

**TABELA I**

Influência do naftidrofuryl (NHF), sobre respostas pressoras causadas pela nicotina e pelo McN-A-343 e sobre a queda da pressão arterial decorrente de estímulo elétrico no nervo vago. Antagonismo com a neostigmina.

Hipertensão pela Nicotina			Hipertensão pelo McN-A-343			Queda da P. Arterial por estímulo vagal		
Antes do NHF	Após o NHF	Após Neost.	Antes do NHF	Após o NHF	Após a Neost.	Antes do NHF	Após o NHF	Após a Neost.
66	8	24	20	14	18	60	0	16
70	8	56	66	10	26	106	6	80
94	6	66	36	16	20	46	0	50
44	10	40	60	20	20	110	6	50
Médias 68,5	8,0	46,5	45,5	15,0	21,0	80,5	3,0	49,0

Os resultados foram expressos como diferenças em milímetros de mercúrio.

**TABELA II**

Influência da procaina sobre respostas pressoras causadas pela nicotina e pelo McN-A-343 e sobre a queda da pressão arterial decorrente de estímulo elétrico do nervo vago. Antagonismo com a neostigmina.

Hipertensão pela Nicotina			Hipertensão pelo McN-A-343			Queda da P Arterial por estímulo vagal		
Antes da Procaina	Após a Procaina	Após a Neost.	Antes da Procaina	Após a Procaina	Após a Neost.	Antes da Procaina	Após a Procaina	Após a Neost
190	4	52	60	0	30	90	0	50
60	0	20	26	0	16	90	4	50
200	74	240	90	4	50	84	4	56
210	18	100	60	8	16	120	0	82
Méd. 165,0	24,0	130,0	59,0	3,0	28,0	96,0	2,0	59,5

Os resultados foram expressos como diferenças em milímetros de mercúrio.

MÉDIAS DE EXPERIÊNCIAS COM

NAFTIDROFURYL ■  
E  
PROCAINA □

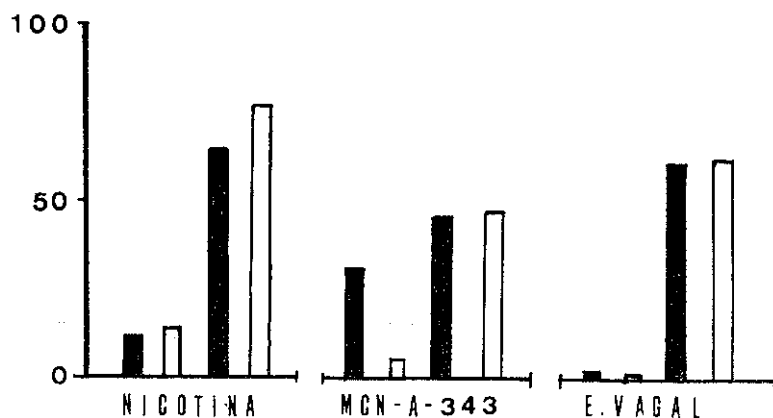


FIG. 1 Percentual de inibição das respostas pressoras causadas pela nicotina e McN-A-343 e da queda da pressão arterial por estímulo vagal. Antagonismo com a neostigmina.

TABELA III

Influência do naftidrofuryl (NHF) sobre respostas pressoras causadas pela nicotina e pelo McN-A-343 e sobre a queda da pressão arterial decorrente de estímulo elétrico do nervo vago. Antagonismo com o cálcio.

Hipertensão pela Nicotina			Hipertensão pelo McN-A-343			Queda da P. Arterial por estímulo vagal		
Antes do NHF	Após o NHF	Após o Cálcio	Antes do NHF	Após o NHF	Após o Cálcio	Antes do NHF	Após o NHF	Após o Cálcio
100	0	30	16	8	12	80	0	0
88	20	76	54	22	14	86	10	4
80	26	64	44	32	4	76	4	4
120	10	60	70	26	26	84	0	0
Méd. 97,0	14,0	57,5	46,0	22,0	14,0	81,5	3,5	2,0

Os resultados foram expressos como diferenças em milímetros de mercúrio.

**TABELA IV**

Influência da procaina sobre respostas pressoras causadas pela nicotina e pelo McN-A-343 e sobre a queda da pressão arterial decorrente de estímulo elétrico do nervo vago. Antagonismo com o cálcio.

Hipertensão pela Nicotina			Hipertensão pelo McN-A-343			Queda da P. Arterial por estímulo vagal		
Antes da Procaina	Após a Procaina	Após o Cálcio	Antes da Procaina	Após a Procaina	Após o Cálcio	Antes da Procaina	Após a Procaina	Após o Cálcio
46	8	40	22	4	0	50	0	0
56	10	30	18	0	10	42	2	2
90	24	60	26	0	0	62	0	0
110	40	76	64	6	10	90	0	0
Méd. 75,5	20,5	51,5	32,5	2,5	5,0	61,0	0,5	0,5

Os resultados foram expressos como diferenças em milímetros de mercúrio.

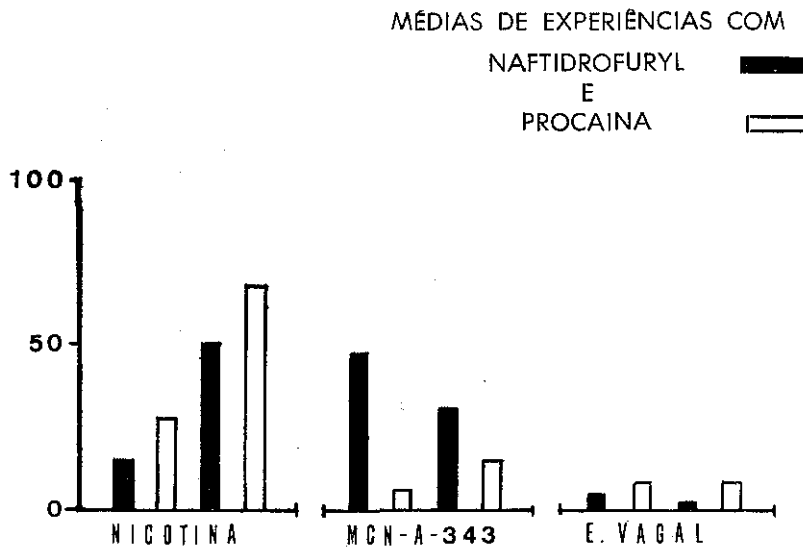


FIG. 2 Percentual de inibição das respostas pressoras causadas pela nicotina e McN-A-343 e da queda da pressão arterial por estímulo vagal. Antagonismo com o cálcio.



**TABELA V**

Influência do naftidrofuryl (NHF) sobre respostas pressoras causadas pela nicotina e pelo McN-A-343 e sobre a queda da pressão arterial decorrente de estímulo elétrico do nervo vago. Antagonismo com a veratrina.

Hipertensão pela Nicotina			Hipertensão pelo McN-A-343			Queda da P. Arterial por estímulo vagal		
Antes do NHF	Após o NHF	Após a Veratrina	Antes do NHF	Após o NHF	Após a Veratrina	Antes do NHF	Após o NHF	Após a Veratrina
36	10	16	18	0	50	104	4	4
80	14	60	64	46	64	130	0	10
110	20	52	80	24	80	120	6	12
156	0	40	36	26	60	50	0	0
Méd. 95,5	11,0	42,0	49,5	24,0	63,5	101,0	2,5	6,5

Os resultados foram expressos como diferenças em milímetros de mercúrio.

**TABELA VI**

Influência da procaina sobre respostas pressoras causadas pela nicotina e pelo McN-A-343 e sobre a queda da pressão arterial decorrente de estímulo elétrico do nervo vago. Antagonismo com a veratrina.

Hipertensão pela Nicotina			Hipertensão pelo McN-A-343			Queda da P. Arterial por estímulo vagal		
Antes da Procaina	Após a Procaina	Após a Veratrina	Antes da Procaina	Após a Procaina	Após a Veratrina	Antes da Procaina	Após a Procaina	Após a Veratrina
190	50	114	60	0	74	90	0	0
150	0	94	72	2	72	86	0	10
136	10	50	28	6	74	70	0	0
70	14	124	30	0	20	114	0	0
Méd. 136,5	18,5	95,5	47,5	2,0	60,0	90,0	0,0	2,5

Os resultados foram expressos como diferenças em milímetros de mercúrio.

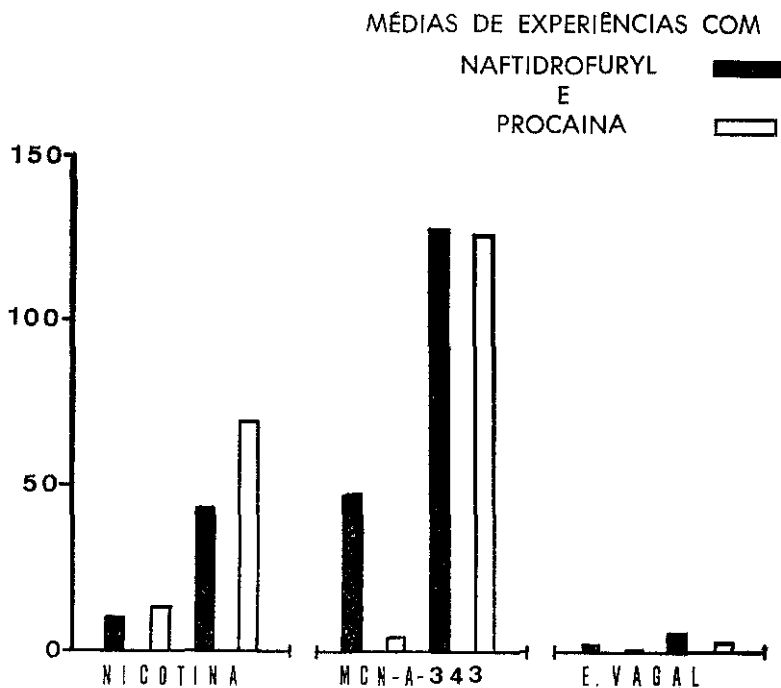
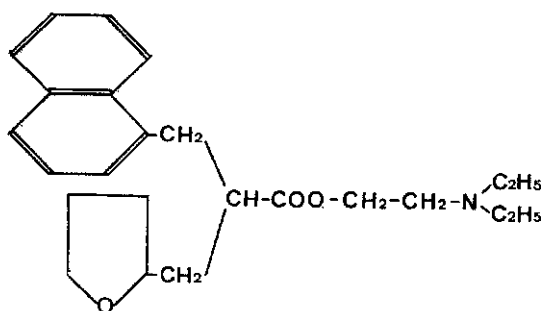


FIG. 3 Percentual de inibição das respostas pressoras causadas pela nicotina e McN-A-343 e da queda da pressão arterial por estímulo vagal. Antagonismo com a veratrina.

### DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O naftidrofuryl apresenta estrutura química muito aproximada da estrutura geral dos anestésicos locais, apenas com a porção aromática mais ampla que a da maioria deles:



(Oxalato ácido de  $\beta$  (naftil-1)  $\beta'$ tetrahidrofuril isobutirato de N-dietilaminoetil)

A indicação desta substância como dilatadora vascular periférica e sua potente ação anestésica local, despertaram a atenção dos autores para melhor estudo de sua atividade ganglionar autonômica, em aspectos não descritos nas experiências publicadas anteriormente. Os resultados do presente trabalho serão discutidos procurando-se estabelecer comparação com os obtidos em idênticas condições, entre o naftidrofuryl e a procaina, ainda considerada o protótipo dos anestésicos locais.

#### **Atividade bloqueadora do naftidrofuryl sobre receptores nicotínicos.**

O naftidrofuryl bloqueou potentemente, as respostas pressoras causadas pela nicotina em cães anestesiados. Em doze experiências, houve inibição média de 87,4 por cento, com 83,3 por cento para as referentes à procaina. Estes valores podem ser considerados semelhantes, devendo-se citar que Bastos (1), obteve em idênticas condições, com a procaina, 89,7 por cento de inibição, como média de oito experiências.

#### **Atividade bloqueadora do naftidrofuryl sobre receptores muscarínicos.**

A atividade bloqueadora do naftidrofuryl em receptores do tipo muscarínico, sobre os quais atua o McN-A-343 apresentou como média de doze experiências, 56,8 por cento de inibição, enquanto a procaina nas mesmas condições inibiu em 94,6 por cento. Resultados que revelam maior potência bloqueadora da procaina, devendo-se lembrar que as doses utilizadas foram oito vezes maiores que as do naftidrofuryl.

#### **Atividade bloqueadora do naftidrofuryl sobre respostas decorrentes de estimulação de fibras nervosas pré ganglionares em estrutura parassimpática**

A queda da pressão arterial decorrente do estímulo elétrico de fibras nervosas pré ganglionares do nervo vago foi potentemente inibida pelo naftidrofuryl, bem como pela procaina. Os resultados podem ser considerados bastante aproximados uma vez que as médias apresentaram inibição percentual de 96,6 para o naftidrofuryl e 99,0 para a procaina.

#### **A neostigmina como antagonista das ações ganglionares do naftidrofuryl**

As anticolinesterases através de inibição em especial da acetilcolinesterase em estruturas ganglionares autonômicas, podem exercer antagonismo a substâncias bloqueadoras ganglionares, que apresentam mecanismo de ação com interferência na acetilcolina, media-

dora química da transmissão sináptica. A neostigmina, além da atividade anticolinesterásica é capaz de estimular diretamente estruturas pós sinápticas (5). Cofo a ação bloqueadora ganglionar dos anestésicos locais decorre, em parte, da diminuição da liberação de acetilcolina nos ganglios (9) e provavelmente por ação na membrana pós sináptica (8), houve o interesse de utilizá-la como antagonista do naftidrofuryl e em estudo comparativo, da procaina.

A neostigmina antagonizou as ações bloqueadoras do naftidrofuryl e da procaina, com ligeira predominância em relação a esta. A inibição das respostas pressoras do McN-A-343, causada pelo naftidrofuryl foi proporcionalmente menos antagonizada pela neostigmina, que a causada pela procaina; porém estes resultados podem estar prejudicados uma vez que Smith (10) descreveu atividade bloqueadora da neostigmina sobre receptores do tipo muscarínico, onde se acredita, atua o Mc-N-A-343.

No que se refere à queda da pressão arterial pelo estímulo vagal, o antagonismo exercido pela neostigmina, apresentou resultados muito aproximados para o naftidrofuryl e para a procaina (Fig. 1).

#### **O cálcio como antagonista das ações ganglionares do naftidrofuryl.**

Takehige & Volle (11), demonstraram que para a correta liberação de acetilcolina em sinapses ganglionares, é necessária concentração adequada de cálcio ionizado. Em excesso, o cálcio pode atuar na pós sinapse, elevando o limiar de excitabilidade à ação despolarizante da acetilcolina.

A inibição das respostas pressoras da nicotina, pelo naftidrofuryl, foi antagonizada satisfatoriamente pelo cálcio e, de maneira proporcional à intensidade de inibição, se comparada à procaina (Fig. 2). Com relação às respostas pressoras do McN-A-343, há ligeiro antagonismo para a procaina e potenciação para o naftidrofuryl, resultados que podem ser considerados normais, pois Ramos et alii (6), verificaram que o cálcio inibe os receptores em que atua o McN-A-343.

A inibição do naftidrofuryl sobre respostas decorrentes de estimulação vagal, foi potenciada pelo cálcio que praticamente não interferiu na inibição causada pela procaina. Entretanto, em algumas experiências não apresentadas no presente trabalho, os autores verificaram que após a utilização da neostigmina, o cálcio melhorou o antagonismo por ela apresentado. (Fortes et alii, 4).

#### **A veratrina como antagonista da ação ganglioplégica do naftidrofuryl.**

Em minucioso trabalho, Bastos (1), estudou a atividade da veratrina com relação a substâncias bloqueadoras e estimulantes gan-

glionares autonômicas. Concluiu que esta substância exerce ação facilitadora da transmissão sináptica nestas estruturas e observou sua atividade potenciadora sobre respostas pressoras da nicotina e do McN-A-343, bem como antagonismo à atividade bloqueadora ganglionar da procaina.

No presente trabalho, a veratrina apresentou antagonismo às ações bloqueadoras do naftidrofuryl e da procaina com relação às respostas pressoras da nicotina, em maior proporção para a procaina. A inibição das respostas pressoras do McN-A-343, causadas tanto pelo naftidrofuryl como pela procaina, foi completamente antagonizada pela veratrina, havendo potenciação destas respostas. Porém, com relação ao estímulo vagal, o antagonismo exercido pela veratrina foi irrisório para ambos (Fig. 3).

### CONCLUSÕES

O naftidrofuryl, em doses de 5mg/kg, em cães anestesiados, apresentou atividade bloqueadora em gânglios autonômicos simpáticos e parassimpáticos.

O bloqueio ganglionar se apresentou mais intenso sobre receptores do tipo nicotínico do que em receptores do tipo muscarínico.

A neostigmina antagonizou o bloqueio ganglionar do naftidrofuryl, tanto em receptores muscarínicos como nicotínicos.

O cálcio apresentou antagonismo apenas com relação a receptores nicotínicos.

A veratrina exerceu antagonismo parcial sobre receptores nicotínicos e completo sobre os muscarínicos.

O estudo comparativo das ações ganglionares do naftidrofuryl com as da procaina, apresentou resultados bastante aproximados para ambos, exceção feita aos seguintes aspectos: 1 — O naftidrofuryl revelou menor potência bloqueadora sobre receptores do tipo muscarínico. 2 — No antagonismo ao bloqueio de receptores muscarínicos a neostigmina e o cálcio apresentaram melhores resultados com relação à procaina.

### RESUMO

Os autores estudaram, em cães anestesiados, as ações do naftidrofuryl sobre receptores ganglionares muscarínicos e nicotínicos. Efetuaram análise comparativa com as ações ganglionares da procaina e ensaiaram antagonismo com a neostigmina, o cálcio e a veratrina.

Palavras chaves: Naftidrofuryl — Bloqueio ganglionar — Procaina  
Neostigmina — Cálcio — Veratrina.

### SUMMARY

The authors studied the naftidrofuryl action upon muscarinic and nicotinic receptors in the ganglia of anesthetised dogs. Comparative analysis with the procaine ganglionic actions was performed and the antagonistic effects of neostigmine, calcium ions and veratrine were tried.

Key words: Naftidrofuryl — Ganglionic blockade — Procaine — Neostigmine — Calcium — Veratrine.

### RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudiée chez des chiens anesthésiés les actions du naftidrofuryl sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques des ganglions autonomiques. Ces résultats ont été comparés avec ceux obtenus pour les actions ganglionaires de la procaine. D'autre part, l'antagonisme du naftidrofuryl vis à vis de la néostigmine, du calcium et de la veratrine, a été évalué.

### AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao professor Luiz José Bove Kesikowski, pelas sugestões apresentadas durante a confecção das tabelas e figuras.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 BASTOS, W.P. — Veratrina — Influência na atividade de drogas estimulantes e bloqueadoras ganglionares. **Tese de Docência-Livre em Farmacologia**, apresentada ao Departamento de Ciências Fisiológicas da Fac. Ciênc. Med. Biol., Botucatu, 1970.
- 2 FONTAINE, L.; GRAND, M.; CHABERT, J.; SZARVASI, E.; BAYSSAT, M. Pharmacologia general de una nueva sustancia vasodilatadora, el naftidrofuryl. *Chim. Théor., Arcueil*, 6: 1-7, 1968.
- 3 FONTAINE, L.; CHABERT, J.; DEPIN, J.C.; SZARVASI, E. Toxicological and teratological study of naftidrofuryl. *J. Eur. Toxicol., Arcueil*, 11 (1): 40-50, 1969.
- 4 FORTES, V.F.; CERSÓSIMO, F.; SCHEFFER, J.G.S.; LOPES, S.A. Observações não publicadas, 1971.
- 5 MASON, D.F.J. A ganglion stimulant action of neostigmine. *Brit. J. Pharmac., London*, 18: 76-86, 1962.
- 6 RAMOS, A.O.; VASSILIEFF, I.; BASTOS, W.P. Calcium as inhibitor of McN-A-343. **Abstract Fourth International Congress of Pharmacology** Basileia, 365-366, 1969.

- 7 ROSZKOWSKI, A.P. An unusual type of sympathetic ganglionic stimulant. *J. Pharmac. exp. Ther.*, Baltimore, Md. 132 (2): 156-170, 1961.
- 8 SHANES, A.M. Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells. *Pharmac. Rev.*, Baltimore, Md. 10: 59-273, 1958.
- 9 SHANES, A.M. Drugs and nerve conduction. *Ann. Rev. Pharmac.*, Palo Alto, Cal. 3: 185-204, 1963.
- 10 SMITH, J.C. -- Observations on the selectivity of stimulant action of 4-(m-Chlorphenylcarbamoyloxy)-2-butylnyltrimethylammonium chloride on sympathetic ganglia. *J. Pharmac. exp. Ther.*, Baltimore, Md. 153 (2): 266-275, 1966.
- 11 TAKESHIGE, C. & VOLLE, R.L. Similarities in the ganglionic actions of calcium ions and atropine. *J. Pharmac. exp. Ther.*, Baltimore, Md. 145(1):173-180, 1964.