

SEGUNDA Cadeira de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

(Serviço do Prof. Ovidio Pires de Campos)

AÇÃO CIRCULATÓRIA IMEDIATA DA TEOFILINA-ETILE- NODIAMINA E DA CORAMINA, NOS CARDIACOS.

Estudo Comparativo Experimental

DR. PAULO R. CARDOSO REBOCHO

Tivemos o ensejo de, recentemente, expôr, no 2.º Congresso Médico Paulista e na 2.ª Reunião Brasileira de Cardiologia, as nossas conclusões sôbre a ação circulatória imediata da teofilina-etilenodiamina e da coramina. (1) e (2)

Tratando-se de drogas que quotidianamente empregamos, o conhecimento de suas influências sôbre a pressão venosa, pressão arterial, frequência do pulso, frequência respiratória, tempo braço-língua e capacidade vital é de uma importância justificada, pois permite ao médico antever as possíveis modificações circulatórias que estas substâncias determinam e avaliar a extensão de seus efeitos terapêuticos, no paciente cardíaco.

Foi êste o nosso objetivo ao estudarmos estes medicamentos. Posteriormente, julgámos que seria de conveniência compararmos os efeitos circulatórios imediatos da teofilina-etilenodiamina e da coramina.

Antes de relatarmos o resultado dêste estudo, será interessante recordarmos sumariamente a ação fármaco-dinâmica das drogas em aprêço.

A teofilina-etilenodiamina (eufilín ou aminofilina) é um complexo molecular constituindo por teofilina e etilenodiamina, aquela na proporção de 70 por cento.

A teofilina ou teocina, que parece constituir a única parte ativa da combinação, é a 1:3 dimetilxantina, isômera, portanto.

da teobromina, que é a 3:7 dimetilxantina e parente próxima da cafeína, que é a 1:3:7 trimetilxantina.

Os trabalhos experimentados sobre a ação fármaco-dinâmica da teofilina-etilenodiamina são numerosos e insistem, particularmente, nas suas propriedades diuréticas e vaso-dilatadoras, principalmente sobre as artérias coronárias e nutrição do miocárdio.

Nós próprios já abordamos este assunto. (3).

A coramina, derivado piridino-carbônico hidrossolúvel, constitui um analéptico, com ação estimulante central da respiração, geralmente reconhecida e com ação circulatória discutida.

GOODMAN e GILMAN(4) dizem a este respeito: a coramina atuaria estimulando diretamente o músculo cardíaco, aumentando o fluxo coronário e determinando vaso-constricção periférica por estímulo vaso-motor central. Os vários pesquisadores estão em desacôrdo quanto a estas múltiplas ações.

Recentemente, alguns autores insistem sobre a ação circulatória da coramina. Assim, GREENE,(5) STOLAND e GINSBERG,(6) ESSEX e COLABS.(7), entre outros, observaram experimentalmente os efeitos benéficos da droga, sobre a circulação coronária.

LEVIN(8) notou que ela diminui a massa de sangue circulante, aumentada na insuficiência cardíaca congestiva e KNEESE de MELO(9) demonstrou que ela reduz a pressão venosa, aumentada nos cardíacos.

Relembradas as principais ações das substâncias que experimentámos, passamos ao método de estudo:

MÉTODO DE ESTUDO

A ação circulatória imediata, da teofilina-etilenodiamina e da coramina foi estudada em 44 pacientes com insuficiência cardíaca, geralmente total, excepcionalmente apenas direita ou apenas esquerda.

Preliminarmente era feita a medida de capacidade vital. (posição sentada). Em seguida, deixava-se o paciente em repouso absoluto, durante 10-15 minutos.

O aparelho de pressão venosa (Tycos) era adaptado em um braço, ao passo que no outro punccionava-se uma veia da prega do cotovelo, para introduzir o registrador da pressão venosa.

No estudo da ação circulatória da coramina, usámos o manômetro anaeróide que tem a desvantagem de permanecer em fun-

cionamento apenas durante um curto período, pois logo se coagula o sangue no interior da agulha; assim, só determinávamos a pressão venosa inicial e final.

Posteriormente, quando do estudo da ação da teofilina-etilenodiamina, já nos havia sido possível adquirir um manômetro de água B. D. que, graças a uma solução de citrato de sódio a 3%, conserva-se indefinidamente em funcionamento.

Compararemos as modificações da pressão venosa sob a ação da coramina e da teofilina-etilenodiamina dentro do mesmo intervalo de tempo decorrido após a sua administração.

Estudámos a ação circulatória da coramina, durante um espaço de tempo variável; a duração da experimentação, nos 22 casos, está compreendida entre 20 e 35 minutos.

Embora a duração da experimentação com a teofilina-etilenodiamina fosse em média 60 minutos, graças ao manômetro de água as pressões venosas estão assinaladas cada 5 minutos e podem ser comparadas com os valores finais fornecidos pelo manômetro anaeróide, (coramina). Acrescentamos que tivemos o cuidado de comprovar que o manômetro de água e o anaeróide fornecem medidas idênticas.

Podemos comparar, também a ação das duas drogas sobre a frequência respiratória, frequência do pulso e pressão arterial, porque em ambos os casos anotávamos estes elementos cada 5 minutos. Apenas o tempo de circulação braço-língua e a capacidade vital, que assinalávamos no início e no fim da experiência, não podem ser comparados num sentido absoluto, pois foram feitos em tempos diferentes.

Limitar-nos-emos a mostrar, isoladamente, as variações da velocidade de circulação e da capacidade vital, determinadas pela teofilina-etilenodiamina e pela coramina.

A via de introdução das drogas foi a endovenosa; servímo-nos de 10 cc. de solução, contendo o, 24 gms de aminofilina ("Wander") e coramina (Ciba), nas doses compreendidas entre 3,0 e 5,0 cc. Levávamos, em média, 3 minutos para injetar estas substâncias.

RESULTADOS

Reações gerais à coramina

São muito frequentes certas reações gerais à injeção endovenosa de coramina, tanto mais intensas quanto maior for a dose administrada.

Observámos que as doses de 3,0 cc. não provocam quaisquer fenômenos gerais, que ocorreram em 4 dos 6 pacientes que receberam a dose de 3,4 cc. e na totalidade dos que receberam 4 e 5 cc.

Estas reações consistiram principalmente em espirros, tonturas, agitação, prurido pelo corpo, sobretudo no nariz, suores profusos, tremores, vistas turvas, náuseas, malestar geral, sensação de falta de ar, palidez e tosse.

Foram mais comuns, por ordem de frequência: espirros, agitação intensa, tonturas, tosse, prurido, tremores ligeiros, suores profusos e mal estar.

Tais manifestações são, entretanto, transitórias, ocorrendo quasi imediatamente após a injeção e durando, em geral, 5-10 minutos. Apenas em 2 casos, nos quais usámos uma dose de 5 cc. as reações gerais perduraram após 10 minutos de ser dada a injeção.

Reações gerais à teofilina-etilenodiamina

Não observámos quaisquer reações imediatas à administração da teofilina-etilenodiamina; geralmente levávamos em média 3 minutos para injetá-la.

Comentário: Conforme assinálamos, a coramina ocasiona reações gerais transitórias, imediatamente após a sua administração. Podemos afirmar que a maior parte dos enfêrmos apresentam, em seguida à injeção (doses de 3,4 a 5,0 cc.) uma fase de excitação, que se traduz pelos fenômenos descritos: espirros, agitação intensa, tonturas, tosse, prurido, etc.

Após um período médio de 5-10 minutos, a grande maioria dos doentes entram numa fase de acalmia, com franca melhora subjetiva. Queremos notar que, de 3 pacientes, com pressão diferencial grande, em virtude de uma insuficiência aórtica, 2 apresentaram um considerável aumento da mesma, sendo êste fato acompanhado de manifestações gerais verdadeiramente alarmantes, a tal ponto que não aconselhamos a injeção endovenosa de coramina, em presença de insuficiência aórtica.

Ação sobre a frequência do pulso

Estudando a ação da *coramina*, não observámos elevação da frequência do pulso, em 8 pacientes; nos 12 restantes, houve uma aceleração transitória média de cerca de 15,5 batimentos por minuto, no intervalo médio de 5,7 minutos após a injeção.

Em 11 casos não observámos redução da frequência do pulso e nos outros 11 (50 por cento) houve uma diminuição média de 8,3 batimentos por minuto, que ocorreu, em média, aos 14 minutos.

A *teofilina-etilenodiamina*, em 13 casos, não determinou elevação da frequência do pulso; em 9, houve uma aceleração média transitória de 6 batimentos por minuto, após um tempo médio de 6 minutos de experimentação.

Em 6 casos não houve redução da frequência do pulso; nos 16 restantes (73 por cento) observámos uma diminuição de 7,8 batimentos por minuto, que ocorreu no tempo médio de 20 minutos.

Comentário: conforme os resultados expostos, a *coramina* determinou em um pouco mais da metade dos pacientes uma aceleração transitória de 15,5 batimentos por minutos.

Este aumento transitório da frequência do pulso coincide com a fase de excitação e de reações gerais apresentada pela maioria dos enfermos, num período de 5-10 minutos após a injeção. Entretanto, posteriormente, pode haver redução, mesmo abaixo do nível inicial, conforme notámos em 50 por cento dos pacientes, que apresentaram uma diminuição média de 8,3 batimentos por minutos, no tempo médio de 14 minutos.

A *teofilina-etilenodiamina* ocasionou uma elevação discreta da frequência do pulso em um número menor de casos; esta droga revelou uma tendência mais pronunciada para reduzir a frequência do pulso do que a *coramina*.

Ação sôbre a frequência respiratória

Em 9 casos a *coramina* não determinou o aumento da frequência respiratória; em 11 (50 por cento), houve uma aceleração média de 9 movimentos por minuto, no tempo médio de 7,7 minutos após a injeção.

Em 7 casos não houve diminuição da frequência respiratória; em 13, houve uma redução de 3,5 movimentos por minutos, no intervalo médio de 14 minutos.

Entre os 22 pacientes observados, 2 apresentaram o tipo respiratório de Cheyne-Stokes, o qual permaneceu inalterado.

A *teofilina-etilenodiamina* não ocasionou elevação da frequência respiratória em 12 casos; 7 outros apresentaram uma elevação média de 3 movimentos por minuto, após um tempo médio de 6 minutos decorridos da injeção.

Em 9 casos não houve diminuição da frequência respiratória; em 10, notamos uma redução média de 5 movimentos por minuto, no intervalo de 15,5 minutos.

Três pacientes apresentavam o tipo respiratório de Cheyne-Stokes; 2 deles, no tempo de duração do estudo, tiveram seu ritmo respiratório normalizado.

Comentário: a coramina determinou, após a sua administração, em 50 por cento dos casos, um aumento transitório da frequência respiratória de 9 movimentos por minuto, coincidindo com a fase em que se observam os fenômenos gerais.

Notamos que a teofilina-etilenodiamina, logo após a injeção, motiva uma elevação transitória da frequência respiratória, mais discreta (3 movimentos por minutos) e, em um número menor de casos (30 por cento).

Decorrido um tempo médio de 15 minutos, ambas as drogas mostram tendência para reduzir a frequência respiratória.

Ação sobre a pressão arterial

Ação da coramina sobre a pressão sistólica: esta não se modificou em 2 casos; em 11, elevou-se transitoriamente de 30 mm., após intervalo médio de 9,5 minutos; nos 9 casos restantes a pressão sistólica mostrou uma queda média de 10 mm., após um tempo médio de 15 minutos.

Ação da coramina sobre a pressão diastólica: esta permaneceu inalterada em 4 casos; em 7, apresentou um aumento transitório médio de 10 mm., após um tempo médio de 8,5 minutos; em 11 casos, baixou em média 10 mm., após um intervalo médio de 14,5 minutos.

Ação da teofilina etilenodiamina sobre a pressão: a pressão sistólica não se alterou em 3 casos; aumentou em 2, respetivamente 5 e 10 mm., em ambos 5 minutos após a administração da droga; em 17 pacientes a pressão sistólica baixou em média 12 mm., no intervalo médio de 12 minutos.

A pressão diastólica permaneceu inalterada em 6 casos; em 2, aumentou 5 mm., após 8 minutos de experimentação e em 14 casos baixou, em média, 10 mm., no tempo médio de 12 minutos.

Comentário: Verificámos que a coramina tem uma tendência para determinar a elevação transitória da pressão sistólica, minutos

após a sua administração, aumentando, em 50 por cento dos nossos casos, uma média de 30 mm.

A teofilina-etilenodiamina, ao contrário, mostra uma redução média, transitória, da pressão sistólica, de 12mm., em 77 por cento dos nossos pacientes.

A elevação da pressão sistólica, por efeito da coramina, corresponde, em tempo, à fase de excitação, na qual o paciente se queixa de reações gerais, já estudadas.

Quanto às modificações da pressão diastólica, vemos que a teofilina-etilenodiamina apresentou uma redução transitória média de 10 mm., em 64 por cento dos nossos pacientes.

A coramina não tem uma tendência tão marcada para reduzir a pressão diastólica e, em 30 por cento dos casos, elevou-a 10 mm.

Conforme já relatámos, de 3 casos com insuficiência aórtica, 2 apresentaram considerável aumento da pressão diferencial (de 14,5 e 6,0 para 24,0 e 6,0 e de 14,0 e 4,5 para 17,0 e 5,0 respectivamente), com graves reações gerais.

Devemos acrescentar que estamos analisando números médios, pois, considerando cada caso isoladamente, a ação sobre a pressão arterial, de ambas as drogas, não foi constante.

Ação sobre a pressão venosa

Ação da coramina sobre a pressão venosa: as variações da pressão venosa, em seguida à administração endovenosa de coramina, foram estudadas em 22 casos e estão esquematizadas na tabela I.

TABELA I

AÇÃO DA CORAMINA SÔBRE A PRESSÃO VENOSA

Caso n.º	P.V. básica	P.V. Final	diferença entre as PP.VV.		duração da exp.	dóse em cc.
1	45.0	45.0	—	0	15'	3.4
2	22.0	20.0	— 2.0	9.0	20'	3.4
3	18.2	16.9	— 1.3	7.1	20'	3.4
4*	26.0	22.0	— 4.0	15.3	20'	4.0
5	15.0	15.0	—	0	20'	3.4
6	22.0	14.0	— 8.0	36.3	20'	3.4
7	33.0	33.0	—	0	20'	4.0
8	41.0	39.0	— 2.0	4.8	25'	5.0
9	38.0	26.0	— 12.0	31.5	25'	4.0
10	70.0	40.0	— 30.0	42.8	25'	5.0
11	34.0	26.0	— 8.0	23.5	25'	3.0
12	8.0	6.0	— 2.0	25.0	25'	4.0
13	23.0	23.0	—	0	30'	3.4
14	27.0	22.0	— 5.0	18.5	30'	3.4
15	38.0	29.0	— 9.0	23.6	30'	5.0
16	28.0	30.0	+ 2.0	+ 7.1	30'	5.0
17	30.0	21.0	— 9.0	30.0	30'	5.0
18	6.0	10.0	+ 4.0	+ 66.6	30'	5.0
19	25.0	32.0	+ 7.0	+ 28.0	30'	3.0
20	23.0	15.0	+ 8.0	+ 34.7	30'	3.0
21	28.0	21.0	— 7.0	25.0	35'	5.0
22	26.0	19.5	— 6.5	25.0	35'	4.0

Conforme o que a análise da tabela I nos revela, em 4 casos a pressão venosa não se alterou, isto é, a pressão venosa final era idêntica à inicial.

Em 4, a pressão venosa aumentou; em 1, o aumento foi pouco sensível (7,1 por cento); nos 3 outros, elevou-se respectivamente 4,0, 7,0 e 8,0 cms. de água; o primeiro desta série (caso 18) apresentou um aumento mais sensível, em relação à pressão venosa básica, entretanto, não ultrapassou os limites da normalidade.

Nos 14 pacientes restantes, a pressão venosa reduziu-se; esta queda foi pouco sensível (menos de 10 por cento) em 3 casos; em 11 doentes, todos eles com hipertensão anterior (com exceção do caso 12), houve um abaixamento pressional de 15 a 42 por cento.

O abaixamento médio da pressão venosa, neste 14 casos, foi de cerca de 23 por cento.

Ação da teofilina-etilenodiamina sobre a pressão venosa: A ação da teofilina-etilenodiamina está resumida na tabela II.

TABELA II

AÇÃO DA TEOFILINA-ETILENODIAMINA SOBRE A PRESSÃO VENOSA

Caso	P.V. básica	P.V. final	diferença entre as PP.VV.		duração da exp.	dóse em cc.
1	19.0	14.0	— 5.0	26.8	15'	10
2	14.0	9.0	— 5.0	35.7	20'	10
3	22.0	15.0	— 7.0	31.8	20'	10
4	12.5	10.0	— 2.5	20.0	20'	10
5	11.0	7.0	— 4.0	36.3	20'	10
6	8.0	5.5	— 2.5	31.2	20'	10
7	30.0	26.0	— 4.0	13.3	20'	10
8	19.5	15.0	— 4.5	23.0	25'	10
9	18.0	12.0	— 6.0	33.3	25'	10
10	20.0	17.0	— 3.0	15.0	25'	10
11	23.5	14.0	— 9.5	40.4	25'	10
12	11.5	8.5	— 3.0	26.0	25'	10
13	18.5	9.5	— 9.0	48.6	25'	10
14	12.0	10.5	— 1.5	12.5	30'	10
15	24.0	12.0	— 12.0	50.0	30'	10
16	17.0	10.5	— 6.5	38.2	30'	10
17	12.0	5.5	— 6.5	54.0	30'	10
18	13.5	12.5	— 1.0	7.4	30'	10
19	30.0	21.0	— 9.0	30.0	30'	10
20	15.0	10.0	— 5.0	33.3	30'	10
21	24.50	21.5	— 3.0	12.4	35'	10
22	24.0	17.5	— 6.5	27.0	35'	10

A teofilina-etilenodiamina determinou uma redução da pressão venosa, nos 22 pacientes observados. Em 1 caso (n.º 18), baixo 7,4 por cento; em 4, a pressão venosa baixo de 10 a 15 por cento; em 2, de 20 a 25 por cento; em 4, de 25 a 30 por cento; em 4, de 30 a 35 por cento, em 3, baixou de 35 a 40 por cento e em 4, de 40 a 50 por cento.

A baixa média foi de 29 por cento.

Comentário: a teofilina-etilenodiamina parece ter, conforme nos permite concluir pela observação de 22 pacientes, uma ação redutora mais contante sobre a pressão venosa, do que a coramina. De fato, com a primeira droga, a pressão venosa baixo em todos os casos, ao passo que, com a coramina, em 4 enfermos houve um aumento.

A média da redução da pressão venosa com a teofilina-etilenodiamina foi de 29 por cento e com a coramina, 23 por cento.

Finalmente, duas palavras a respeito da ação da coramina e da teofilina-etilenodiamina sobre a *velocidade de circulação* e *capacidade vital*.

Conforme dissemos, estas medidas foram tomadas em tempos diferentes (geralmente 60 minutos para a aminofilina e 20-35 minutos para a coramina) e, portanto, não podem ser comparadas. Apenas, desejando relatar todas as modificações das medidas circulatórias observadas sob a ação da coramina e da teofilina-etilenodiamina, damos os resultados obtidos isoladamente com cada droga, sem a intenção de compará-las num sentido absoluto.

As medidas da velocidade de circulação braço-língua foram realizadas pelo decholin. A administração, em um breve intervalo de tempo, de uma segunda dose de decholin não interfere, como causa de erro, conforme verificámos em indivíduos normais.

O tempo de circulação braço-língua apresentou, em 60 por cento dos pacientes que receberam coramina, uma redução média de 27 por cento.

Sob a ação da teofilina-etilenodiamina, em 68 por cento de nossos pacientes o tempo de circulação braço-língua diminuiu em média 21 por cento.

A ação da coramina e da teofilina-etilenodiamina sobre a *capacidade vital* não foi muito sensível; apenas um número pequeno de casos apresentou um aumento discreto da capacidade vital.

Quando à interpretação das diversas variações circulatórias registradas, o nosso estudo clínico permite apenas congeturas teóricas sobre o seu mecanismo.

“Assim é que parte dos efeitos da coramina, aqui registrados, podem ser atribuídos à sua ação sobre o sistema nervoso central: tais são as manifestações gerais (tonturas, tremores, transtiração), a tosse, o vômito, as modificações da frequência respiratória, cardíaca e as variações da pressão arterial. Contudo, é pouco provável que as alterações da velocidade de circulação, da pressão venosa, da capacidade vital e da massa de sangue circulante (LEVIN) tenham idênticas explicação. Mais viável se nos afigura a hipótese de um complexa ação circulatória, infelizmente inconstante e transitória, tanto central, estimulando diretamente o músculo cardíaco, como periférica, talvez nos moldes da ação digitalica periférica. Esta questão dificilmente poderá ser resolvida pela experimentação clínica, cabendo a sua solução, segundo nos parece, ao laboratório de fármaco-dinâmica.” (2)

“Para se explicarem os efeitos determinados pela teofilina-etilenodiamina, explicação mais simples seria a que se baseasse sobre a sua conhecida ação estimulante miocárdica, à qual se acrescentaria a ação vaso-dilatadora coronária, melhorando a nutrição miocárdica, aumentando o rendimento da pequena como da grande circulação; seriam, então, compreensíveis o aumento da capacidade vital, o aumento da velocidade de circulação e a diminuição da pressão venosa. Neste caso, porém, estas alterações deveriam manter uma certa interdependência, que não se verifica na prática. Sem excluir de todo que o citado mecanismo possa intervir e intervenha, de fato, na gênese destas modificações circulatórias, não nos parece que seja o único mecanismo. Possivelmente intervêm aqui outros efeitos, quais sejam, a ação da aminofilina sobre a própria árvore brônquica é, possivelmente, uma ação direta desta droga sobre o sistema venoso, com veno-dilatação e conseqüente diminuição da pressão venosa.” (1)

CONCLUSÕES

1) A ação circulatória imediata da teofilina-etilenodiamina e da coramina foi estudada em 44 pacientes com insuficiência cardíaca e seus efeitos sobre a pressão arterial, frequência do pulso, frequência dos movimentos respiratórios e pressão venosa são comparados, dentro de um intervalo idêntico, após a administração das drogas. A pressão arterial, a frequência do pulso e da respiração forma assinaladas cada 5 minutos; a pressão venosa foi medida no início e no final da experimentação.

Fizemos a administração de 0,24 grs. de aminofilina (10 cc.) e usámos 3-5 cc. de coramina, ambas por via endovenosa. O tempo de observação oscilou entre 20 e 35 minutos.

2) São muito freqüentes certas reações gerais à injeção endovenosa de coramina; êstes fenômenos gerais consistem, principalmente, em espirros, tonturas, agitação, prurido pelo corpo suores, tremores, náuseas e tosses. Tais manifestações são transitórias, durando em média 5-10 minutos e dependendo, em parte, da dose administrada; 3,4 cc. ocasionaram discretas reações gerais, as quais, na maioria dos casos, se seguiram de melhora subjetiva franca.

3) A coramina ocasionou, em mais da metade dos pacientes, uma alteração transitória da freqüência do pulso, de 15,5 batimentos por minuto; a teofilina-etilenodiamina revela, preferencialmente, uma capacidade para reduzir a freqüência do pulso.

4) A coramina determinou, em 50 por cento dos enfêrmos, um aumento transitório da freqüência respiratória, de 9 movimentos por minuto, momentos após a injeção. A administração da teofilina-etilediamina seguiu-se uma elevação transitória, de 3 movimentos por minuto.

Decorrido um tempo médio de 15 minutos, ambas as drogas mostram tendência para reduzir a freqüência respiratória.

5) A coramina apresenta tendência para determinar uma elevação transitória da pressão arterial, minutos após a sua administração, coincidindo, geralmente, com a fase em que se observam as reações gerais relatadas. A teofilina-etilenodiamina revela uma manifestação para uma diminuição discreta das pressões sistólica e diastólica.

6) A ação de ambas as drogas sôbre a pressão arterial, a freqüência do pulso e da respiração foram analisadas através de números médios e é necessário acrescentarmos que, si considerarmos cada caso isoladamente, a ação da coramina e da aminofilina não foi constante.

7) A teofilina-etilenodiamina e a coramina mostraram um abaixamento médio da pressão venosa, de 29 por cento e 23 por cento respectivamente.

A teofilina-etilenodiamina determinou uma redução constante da pressão venosa, nos 22 casos estudados; a coramina ocasionou, em 4 enfêrmos, uma elevação da pressão venosa.

8) O estudo da ação circulatória da teofilina-etilenodiamina e da coramina revelou-nos indícios objetivos irrecusáveis de melhora das condições circulatórias, acarretando efeitos benéficos imediatos e justificando plenamente o uso de ambas as drogas, como coadjuvantes, no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

Devem ser preferidas, para uso endovenoso, doses não superiores a 3,5 cc. de coramina, aparentemente inócuas.

BIBLIOGRAFIA

- 1) REBOCHO, P. R. C.; CARNEIRO, O. M.; REY, C. e CHIAVERINI, R.: Ação Circulatoria Imediata da Teofilina-~~etileno~~ etileno diamina nos Cardiacos. Trabalho apresentado no 2.º Congr. Med. Paulista. Publicado no "O Hospital", **27**:843, 1945.
- 2) CHIAVERINI, R. e REBOCHO, P. R. C.: Ação Circulatoria Imediata da Coramina nos Cardiacos. Trabalho apresentado na 2.ª Reunião Brasileira de Cardiologia. No prelo do "O Hospital"
- 3) REBOCHO, P. R. C., Farmaco Dinamica da Circulação Coronaria, Revista de Medicina, **28**:493, 1944.
- 4) GOODMAN and GILMAN, The Pharmacological Basis of Therapeutics, The Macmillian Co. New York, 1943.
- 5) GREENE e Cols. — J. A. M. A. **109**:1712, 1937.
- 6) STOLAND and GINSBERG: J. Pharm. and Exper. Therap **60**: 396, 1937.
- 7) ESSEX and Cols.: Am. Heart J. **19**: 554, 1940.
- 8) LEVIN: Semana Med. **42**:742, 1945; Rev. Arq. Cardiol. **7**:146, 1940.
- 9) KNEESE de Melo: Ann. Paul. Med. e Cir. **42**:203, 1941.

Preparados Farmacêuticos

Temos a venda Marcas e Formulas licenciadas e incumbimo-nos de sua compra, venda, ou registro. LICENCIAMOS FÓRMULAS, PODENDO SER EXAMINADAS POR NOSSO TÉCNICO FARMACEUTICO OU FORNECER FÓRMULAS. Legalizamos Laboratórios Farmacêuticos, fazemos quaisquer contratos, de instalação, de exploração, de propaganda, de fabricação

CONSULTEM-NOS SEM COMPROMISSO

A SERVIÇAL LTDA.

AGÊNCIAS REUNIDAS RIO DE JANEIRO E S. PAULO
Marcas — Patentes e Licenças de Preparados Farmacêuticos

Comestíveis — Bebidas — Etc.

Diretor Geral: ROMEU RODRIGUES

RIO DE JANEIRO

CAIXA POSTAL, 3384

Rua São José n.º 49
1.º Andar

Nosso lema: Servir,

sem nos servir

dos clientes

S ã O P A U L O

CAIXAS POSTAIS

3631 e 1421

Rua Direita, 64 - 3.º And.

LABORATORIO KALMO LTDA.

Únicos distribuidores: VICENTE AMATO SOBRINHO & CIA.

Consultórios Científicos:

Prof. Dr. RUBIÃO MEIRA e Dr. A. MACIEL DE CASTRO

S ã O P A U L O

FIGADO — FERRO — COMPLETO VITAMINICO B

H E M O F O R T

PARA USO ORAL

RECONSTITUINTE

HEMOPOITÉTICO

OPOTERAPICO

VITAMINICO

INDICAÇÕES

Anemias. Convalescenças. Estados de astenia neuromuscular