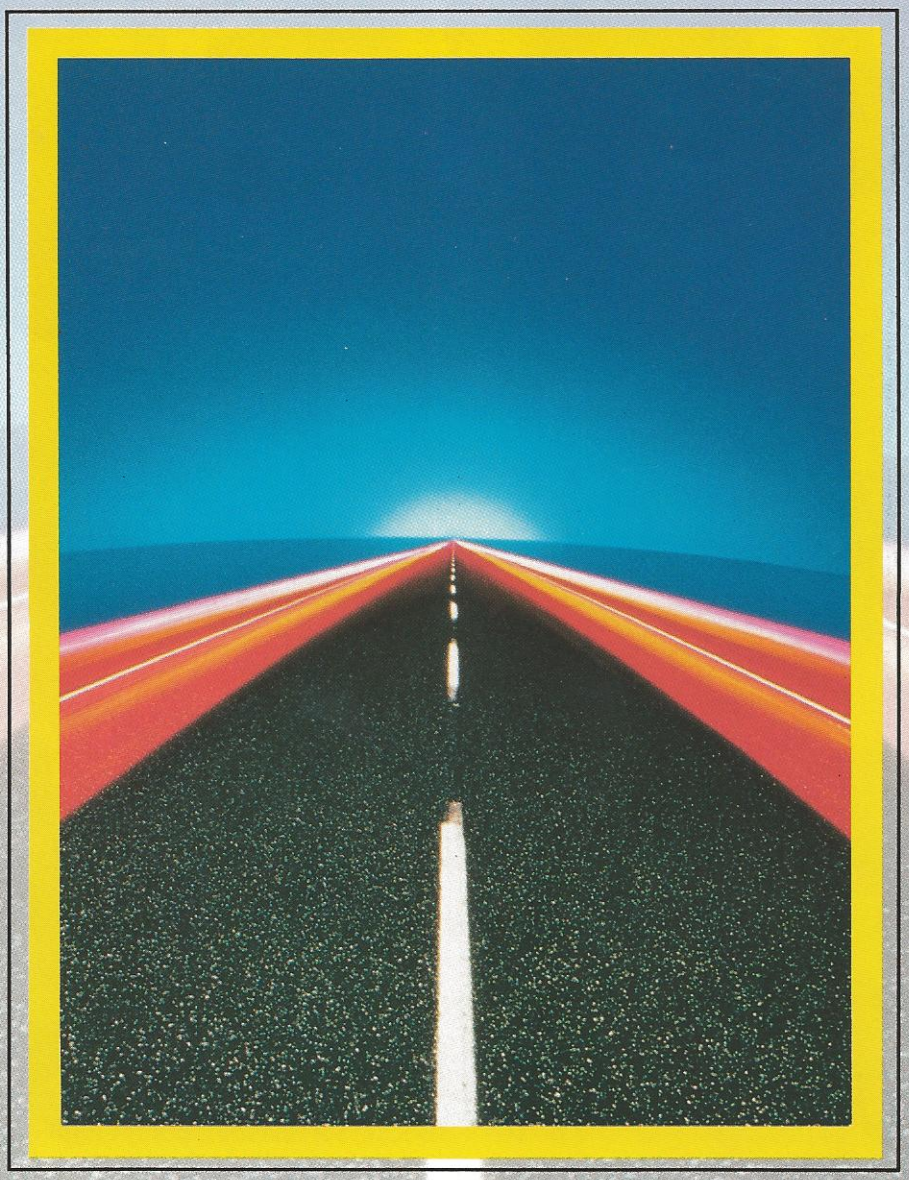
CEDAR

Centro de Estudos de Anestesiologia e Reanimação da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP



Condutas no transplante ortotópico de fígado

Dissertação de mestrado: Anestesia peridural cervical em coelhos: um modelo experimental

Tese de Doutorado: Comparação entre anestesia peridural associada à geral e anestesia geral em pacientes submetidos à aneurismectomia da aorta abdominal: aspectos hemodinâmicos, oxigenação sangüínea e resultados pós-operatórios

Unidade de apoio cirúrgico

4
Ano II - Novembro/1998

SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
Roche
0800-115567
www.roche.com.br

LIGHT

Para combater a dor e a inflamação no pós-operatório, use a versatilidade de Tilatil® Injetável.

Seja versátil.

Extremamente adequado para analgesia pós-operatória (1)

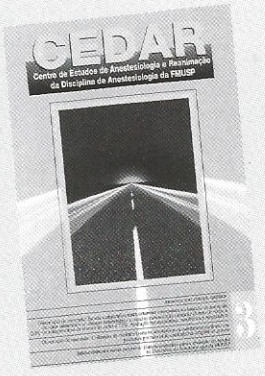
- ação prolongada (1)
- 20 ou 40 mg por via endovenosa a cada 24 horas (1)
- pode ser associado a opióides, porém diminuindo sua necessidade (1)

Tilatil® tenoxicam
injetável IM e IV

(1) Vandermeulen EP, Aken HV, Scholtes JL, Singelyn F, Buelens A, Haazen L. Intravenous administration of tenoxicam 40 mg for post-operative analgesia: A double blind, placebo controlled multicentre study. European Journal of Anaesthesiology 1997; 14:250 - 257.

TILATIL®
Composição: Tenoxicam. Indicações: tratamento sintomático das doenças inflamatórias e degenerativas dolorosas do sistema músculo-esquelético, como artrite reumatóide, osteoartrite, osteoartrose, espondilite anquilosante, afecções extra-articulares (tendinite, bursite, periartrite dos ombros ou dos quadris), gota aguda, distensões ligamentares, entorses e dor pós-operatória. Posologia: comprimidos e supositórios - 20 mg (1comprimido ou supositório) uma vez ao dia, exceto na gota aguda, quando se recomendam 40 mg (2 comprimidos ou 2 supositórios) uma vez ao dia por dois dias, seguidos de 1 comprimido ou 1 supositório diário por mais 5 dias. Injetável - 1 frasco-ampola (20 mg) por via IM ou IV, uma vez ao dia por 1 a 2 dias. A seguir, continuar com 20 mg/dia por via oral (comprimido ou solúvel) ou retal (supositórios). Adicionar ao frasco-ampola o conteúdo do diluente (2 ml de água estéril para injeção). Na dor pós-operatória, a dose recomendada é de 40 mg IM ou IV, uma vez ao dia, durante 2 dias e, em seguida, 20 mg diários durante os próximos 5 dias. A solução preparada deve ser utilizada imediatamente. Solúvel - para todas as indicações, recomenda-se 20 mg (o conteúdo de 1 envelope) uma vez ao dia; entretanto, para pacientes portadores de gota aguda, 20 mg adicionais poderão ser necessários. O granulado deve ser reconstituído imediatamente antes do uso em um copo de água fria. A posologia recomendada aplica-se também aos idosos e pacientes com doença renal ou hepática. Não está estabelecida a posologia para pacientes com menos de 18 anos. Contra-indicações: pacientes com reconhecida sensibilidade ao tenoxicam, ou aos quais os salicilatos ou outros antiinflamatórios não esteróides tenham induzido sintomas de asma, rinite ou urticária; doenças graves do trato gastrointestinal superior (gastrite, úlcera duodenal e gástrica); pacientes em via de serem submetidos a cirurgia e anestesia (risco aumentado de insuficiência renal aguda e possíveis perturbações da hemostasia). Precauções: evitar o tratamento simultâneo de Tilatil® com anticoagulantes e/ou antidiabéticos orais, assim como não usar salicilatos ou outros AINHs devido ao risco de efeitos adversos no nível gastrointestinal. A segurança de Tilatil® durante a gravidez e a lactação ainda não foi estabelecida. Tolerabilidade: bem tolerado na dose recomendada. As reações adversas foram brandas e transitórias (principalmente no trato gastrointestinal), desaparecendo mesmo com a continuidade do tratamento. Apresentações: Comprimidos (caixas com 10 comprimidos ranhurados de 20 mg). Supositórios (caixas com 5 supositórios de 20 mg). Injetável - embalagens fracionáveis contendo 5 frascos-ampolas com 20 mg mais 5 ampolas de diluente (2 ml). Embalagens contendo 5 frascos-ampola com 40 mg mais 5 ampolas de diluente (2 ml). Solúvel - caixas contendo 6 envelopes com granulado (o conteúdo de cada envelope corresponde a 20 mg de tenoxicam). Documentação científica e informações completas para prescrição à disposição da classe médica mediante solicitação. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. - Av. Engenheiro Billings, 1.729 - Jaguaré - CEP 05321-900 - São Paulo - SP - Brasil.

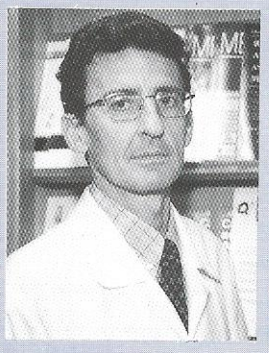
Roche Farmacêutica



CONSELHO EDITORIAL
Coordenador
Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior
Comitê Editorial
Prof. Dr. Fernando Bueno Pereira Leitão
Prof. Dr. Irimar de Paula Posso
Prof. Dr. José Carlos Almeida Carvalho

CEDAR é uma publicação do Centro de Estudos de Anestesiologia e Reanimação da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Endereço para correspondência: Divisão de Anestesia - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 8º andar PAMB - Bloco 3 - CEP 05403-900 - São Paulo - SP. Cedar é patrocinada pelo Laboratório Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. e editada pela Âmbito Editores Ltda. Diretor: Acyr José Teixeira - Jornalista responsável: Cynthia de Oliveira Araujo (Mtb 23.684) - Supervisão editorial: Nelson dos Santos Jr. e Marielza Cristina Ribeiro - Redação: Luciana Veríssimo e Vanessa Costa Santos - Revisão: Antonio Palma Filho - Projeto gráfico: Roberto E. A. Issa - Produção gráfica: Nelcina Neta Rosa. Os artigos assinados são de responsabilidade de seus autores.

Terceiro ano de residência em anestesiologia Realmente necessário?



Estamos chegando ao final de mais um milênio e a humanidade parece já estar contaminada por um novo espírito renascentista. Planos, mudanças, novas propostas estão sendo discutidos em toda parte. Paradoxalmente, um assunto que há muito tem sido debatido no seio da nossa classe, que é o terceiro ano de residência em anestesiologia, infelizmente, parece que vai adentrar o novo século sem solução. Embalde todas as tentativas da Sociedade Brasileira de Anestesiologia junto aos órgãos competentes (Comissão Nacional de Residência Médica, Ministério da Educação e do Desporto), as mesmas têm sido infrutíferas. Continuamos a ser no mundo, entre os países que possuem um mínimo de estrutura organizada de qualificação pós-graduada, o único que precisa compactar seu ensino de anestesiologia em dois anos. Embora reiteremos em uníssono que este 3º ano não se trata de uma ultra-especialização, mas sim da complementação da formação do anestesiologista hoje necessária frente às novas exigências sociais e médicas, as negativas das entidades com poder de decisão são enfáticas e desprovidas de qualquer racionalidade. O terceiro ano de anestesiologia é absolutamente fundamental à prática moderna da anestesiologia. Esperamos que, no final deste século, os ventos do renascimento que outrora varreram do Velho Continente o obscurantismo, possam soprar novamente sobre posições arcaicas que atravancam o nosso progresso.

Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior
Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia

ÍNDICE

4 **Normas e Condutas**
Condutas no transplante ortotópico de fígado
Dr. André Beer Jr. - Dr. João Plínio Souza Rocha - Dr. Joel Avancini Rocha Filho

8 **Produção Científica**
Dissertação de mestrado - Anestesia peridural cervical em coelhos: um modelo experimental
Drª Maria Cristina Vargas Jatene

10 **Tese de Doutorado**
Comparação entre anestesia peridural associada à geral e anestesia geral em pacientes submetidos à aneurismectomia da aorta abdominal: aspectos hemodinâmicos, oxigenação sangüínea e resultados pós-operatórios
Dr. Júlio César Dias Pereira

12 **Ponto de vista**
Unidade de apoio cirúrgico
Dr. José Otávio Costa Auler Junior

14 **Calendário científico**
Baixo fluxo e ventilação mecânica em anestesia: novos conceitos-curso teórico/prático

Condutas no transplante ortotópico de fígado

ANDRÉ BEER JR.* JOÃO PLÍNIO SOUZA ROCHA*
JOEL AVANCINI ROCHA FILHO*

Devido ao elevado grau de complexidade das funções desempenhadas, não há, atualmente, alternativa suficientemente adequada para substituir o fígado. Isto é possível para outros órgãos que exercem funções vitais tais como: rins – diálise, coração – drogas inotrópicas, vasodilatadoras e balão intra-aórtico e pulmões – ventiladores sofisticados e oxigenador de membrana. Portanto, a substituição do fígado inoperante por outro saudável não é apenas desejável, é obrigatória.

Os primeiros transplantes ortotópicos de fígado (TOF) foram realizados pelo cirurgião americano Thomas Starzl e pelo anestesiologista J. Antonio Aldrete, na Universidade de Colorado, em Denver, a partir de 1963. Apesar destas cirurgias terem sido realizadas em pacientes selecionados, a elevada mortalidade tornou proibitiva a implantação desse tipo de procedimento naquela época.

Na década de 70, já em Pittsburgh – Pensilvânia, com a melhoria das condições técnicas disponíveis e o aparecimento de novas drogas imunossupressoras, foram realizados os primeiros casos bem-sucedidos, isto é, os pacientes transplantados deixaram o hospital e reassumiram suas atividades sociais e profissionais. Então, a partir de 1978, por determinação do National Health Institute, o TOF deixou de ser considerado experimental e passou a ser considerado a única modalidade terapêutica efetiva na doença terminal do fígado. Os transplantes terminavam a década de 80 iniciando a era da ciclosporina.

No Brasil, os primeiros transplantes realizados, na década de 60, apenas confirmaram as dificuldades previamente descritas. Mas, em 1º de setembro de 1985, no HCFMUSP, foi realizado o primeiro TOF com sucesso pelo cirurgião Prof. Dr. Silvano Raia, com a colaboração do anestesiologista Prof. Dr. Ruy Vaz Gomide do Amaral.

Foi criado, assim, o Grupo de Transplante de Fígado do HCFMUSP que, no período que compreende aquela data até julho de 1998, realizou 259 transplantes com órgãos provenientes de doadores cadáveres e 7 transplantes com órgãos provenientes de doadores vivos, sendo que 2 receberam enxertos provenientes de hepatectomia esquerda (modalidade "intervivos") e 5 de hepatectomia total. Estes últimos receberam enxertos provenientes de pacientes portadores de paraamiloidose familiar (PAF), cujo fígado foi substituído por enxerto proveniente de cadáver, constituindo uma nova

* *Médicos Supervisores da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

modalidade chamada de "repique".

No período compreendido entre outubro de 1994 e março de 1997, por exemplo, foram transplantados 100 pacientes no ICHC. Na tabela 1, são apresentadas as incidências das patologias que indicaram a substituição do fígado.

Aspectos gerais

Os principais problemas encontrados nos pacientes com doença terminal do fígado, candidatos a transplante, são os seguintes:

1 – Sistema nervoso central – encefalopatia, edema cerebral e elevação da PIC;

2 – Sistema respiratório – diminuição da capacidade residual funcional, aumento do "shunt", alteração da relação ventilação:perfusão e hipóxia;

3 – Sistema cardiovascular – aumento do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular periférica e distribuição inadequada do débito cardíaco com mau aproveitamento de oxigênio fornecido aos tecidos;

4 – Renal – insuficiência pré-renal, síndrome hepato-renal; Sistema hematológico – anemia, trombocitopenia, trombocitopatia, deficiência de fatores da coagulação, disfibrinogenemia;

No período compreendido entre outubro de 1994 e março de 1997, por exemplo, foram transplantados 100 pacientes no ICHC.

Metabólico – hiponatremia, hipo (diuréticos) ou hiperpotassemia (insuficiência renal), hipocalcemia, hipomagnesemia, uréia e creatinina elevadas;

5 – Nutrição – consumo excessivo de massa muscular.

O procedimento cirúrgico, por sua vez, apresenta peculiaridades que podem ser utilizadas para facilitar a compreensão. Por esta razão, o transplante é dividido em três fases distintas.

1 – Fase I - Hepatectomia – consiste na remoção do fígado nativo e é caracterizada por apresentar distúrbios hemodinâmicos resultantes da manipulação do fígado, prejudicando o retorno venoso, em meio à hipertensão portal e coagulopatia, merece atenção a função renal, pois a hipoperfusão, deste órgão, coexiste com hiperbilirrubinemia. É o período em que ocorrem as maiores perdas sangüíneas.

2 – Fase II – Anhepática – representa o período de exclusão vascular com remoção do fígado nativo, hemostasia do leito hepático e realização das anastomoses vasculares; caracteristicamente, a redução do retorno venoso e do débito cardíaco são os principais problemas com que o anestesiologista deve lidar nesta fase.

3 – Fase III – Neo-hepática – inicia-se com a reperfusão do enxerto e progressivo restabelecimento da função hepática que pode ser acompanhada por queda relevante e transitória da pressão arterial sistêmica. Esta síndrome de reperfusão é atribuída a múltiplos fatores – embolia de ar, redução da temperatura do sangue ao perfundir o fígado, hipercalemia e liberação de substâncias vasoativas e depressoras do miocárdio, provenientes do território mesentérico.

Pré-medicação

De modo geral, a limitação de tempo disponível, entre a confirmação do doador de órgão e a seleção e preparo do receptor, termina por impedir que a maioria dos pacientes submetidos ao TOF recebam medicação pré-anestésica. Mas, mesmo quando possível, é necessário pesar os riscos da formação de hematoma devido a injeção intramuscular em portadores de coagulopatia ou o desencadeamento de encefalopatia pelos benzodiazepínicos. É preferível prover sedação, já no ambiente cirúrgico, após monitoração da saturação de oxigênio (SpO_2) e do ritmo cardíaco

Tabela 1
Indicação de transplante de fígado por patologia – outubro/94 a março/97

Hepatite – vírus C	37	Hepatite fulminante	03
Álcool	16	Colangite esclerosante	02
Amiloidose (PAF)	04	Doença ductopênica	01
Deficiência a-1-antitripsina	01	Doença de Caroli	01
S. Buddy-Chiari	02	Outras	32
Doença de Wilson	01	Total	100

(ECG). Para tanto, podem ser utilizadas doses reduzidas de benzodiazepínicos, tituladas de acordo com o efeito observado.

Monitoração

A monitoração utilizada para realização do TOF, em nossa instituição, consiste em:

1 – Eletrocardiograma – derivação II e V5,

2 – Pressão arterial sistêmica não-invasiva,

3 – Pressões invasivas – arterial sistêmica, arterial pulmonar e venosa central,

4 – Débito cardíaco – termodiluição, com fluido em temperatura ambiente,

5 – Temperatura central (core), obtida pelo cateter posicionado na artéria pulmonar,

6 – Oximetria de pulso (SpO_2),

7 – Capnografia ($ETCO_2$), e

8 – Estimulador de nervo periférico.

Eventualmente, é utilizado o monitor de mecânica ventilatória com analisador de gases anestésicos.

Acessos vasculares

Inicialmente, é puncionada veia na fossa antecubital e introduzido cateter plástico calibre 16G. Após indução da anestesia, este cateter é substituído por outro, calibre 8F, utilizando a técnica descrita por Seldinger.

Além deste, é puncionada a veia jugular interna direita, por duas vezes, com colocação de guia metálico, para introdução de cateter com 3-lúmens e cateter plástico calibre 8F com válvula, para passagem do cateter posicionado na artéria pulmonar (cateter de Swan-Ganz). Ainda outro cateter calibre 8F é introduzido pela veia jugular interna esquerda. Tanto este, quanto o cateter localizado no braço são utilizados para reposição volêmica rápida.

Os pacientes são ventilados mecanicamente, a pressão ou volume, sempre com pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de pelo menos 5 mmHg

São puncionadas, também, ambas as artérias radiais com introdução de cateter plástico calibre 20G, uma para monitoração contínua da pressão arterial sistêmica e outra para coleta de amostra sangüínea destinada a exames laboratoriais.

Ventilação

Os pacientes são ventilados mecanicamente, a pressão ou volume, sempre com pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de pelo menos 5 mmHg. Tanto para melhorar a oxigenação sangüínea quanto para prevenir a ocorrência de embolia de ar, pois são manipulados vasos de grande calibre, distendidos e multiplicados pela hipertensão portal.

Temperatura

As características do paciente – vasodilatação com circulação hiperdinâmica, associada às características do procedimento – exposição ampla da cavidade abdominal e longa duração (maior duração = 36 horas) favorecem o desenvolvimento da hipotermia. Portanto, os esforços devem ser concentrados no sentido de prevenir essa complicação. Para tanto, deve ser utilizada a técnica de pré-aquecimento desde a chegada do paciente na sala de operação e mantida durante a indução e monitoração, os fluidos infundidos são pré-aquecidos, o colchão térmico opera entre 38°C e 40°C. Ao circuito do ventilador é adicionado filtro umidificador e aquecedor (HME – heat & moisture exchange filter), podendo ser utilizado do tipo higroscópico ou hidrofóbico.

Hemocomponentes

Como é possível imaginar, estes pacientes, portadores de coagulopatia

Tabela 2
Uso de hemocomponentes no TOF – outubro/94 a março/97

Hemocomponente	Mediana	Variação
Concentrado de hemáceas (CH)	12	01-110
Plasma fresco congelado (PFC)	40	02-247
Concentrado de plaquetas (CP)	11	0-90
Aférese de plaquetas (AP)	01	0-07
Crioprecipitado (Crio)	01	0-26

associada a hipertensão portal, sangram (tabela 2). Além disso, aqueles que sofreram cirurgias prévias, compreendendo o andar superior do abdome, possuem mais um fator complicador e, por isso, sangram ainda mais. Portanto, é necessário manter em estoque volume suficiente de hemocomponentes para garantir a sobrevivência do paciente e, assim, o sucesso do procedimento.

Felizmente, desde há alguns anos o centro cirúrgico do ICHC conta com a colaboração do Dr. Jorge, da disciplina de Hematologia, e a retaguarda do posto de transfusão com pessoal técnico altamente qualificado. Isto mudou não só a qualidade do atendimento fornecido aos pacientes submetidos ao TOF mas também racionalizou a utilização de hemocomponentes.

Indução e manutenção

Os pacientes com insuficiência hepática toleram bem a indução. No ICHC, previamente à indução é administrado hipnoanalgésico associado a benzodiazepínico (fentanil 2 a 5µg/kg, midazolam 2 mg – iv) enquanto é realizada a pré-oxigenação com $FiO_2 = 1$. Após 5 minutos, é administrado tionembutal (2 a 5 mg/kg) seguido de succinilcolina (1,5 mg/kg), mantida pressão da cricóide até a conclusão da intubação orotraqueal com insuflação do balonete. Outras drogas hipnóticas também podem ser utilizadas.

A anestesia é mantida pela técnica balanceada que envolve a utilização de agente inalatório, hipoanalgésico e relaxante muscular. Permite controle adequado das respostas hemodinâmicas nas diferentes fases da cirurgia e, nos períodos de diminuição do retorno venoso, com instabilidade hemodinâmica, a retirada do agente inalatório facilita o controle da situação. O isoflurano é o agente inalatório de escolha devido aos efeitos sobre o fígado serem limitados em razão da baixa taxa de metabolismo.

O óxido nitroso não é utilizado pois pode produzir importante distensão das alças intestinais em procedimentos de longa duração e aumenta a gravidade das eventuais embolizações de ar.
Os relaxantes musculares mais indicados são o pancurônio e vecurônio, o primeiro pela duração e o segundo pela ausência de fenômenos hemodinâmicos.

Bioquímica

É necessário suporte laboratorial de resposta rápida, i.é., o tempo entre a obtenção da amostra e o resultado deve ser reduzido devido à natureza dos eventos hemodinâmicos e metabólicos envolvidos no transplante.

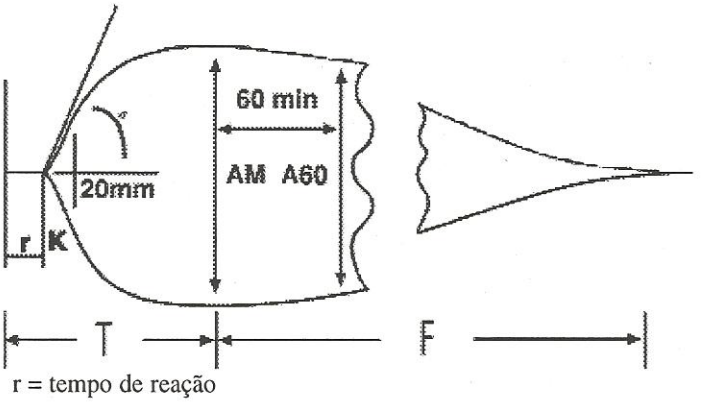
Portanto, é necessário que estejam disponíveis para fornecimento imediato do resultado, os seguintes axames:

1 – Ht, Hb,
2 – Na^+, K^+, Ca^+ (iônico),
3 – Gases sangüíneos,
4 – Glicemia.

Coagulação

O controle da coagulação é realizado pela administração de hemocomponentes e drogas hemostáticas (antifibrinolíticos e protamina) guiados pela análise dos valores obtidos pelo tromboelastograma (figura 1). Por este método, também, o efeito das drogas utilizadas para hemostasia pode ser verificado *in vitro* antes da administração ao paciente.

Figura 1
Componentes avaliados no traçado do tromboelastograma normal



r = tempo de reação
k = tempo de formação do coágulo (6-8 min)
alfa = taxa de conversão de fibrina (10-12 min)
AM = amplitude máxima (50-70 min)
A60 = amplitude do traçado 60 min após AM
A60/MA 100 = índice de lise do coágulo (> 85%)
F = tempo de lise do coágulo (> 300 min)

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Anestesia peridural cervical em coelhos: um modelo experimental

MARIA CRISTINA VARGAS JATENE*

Resumo

Foram utilizados nove coelhos para desenvolvimento de modelo experimental de anestesia peridural cervical. Os animais foram levemente sedados com pentobarbital sódico. Após anestesia local os animais foram submetidos a dissecção de região cervical, com retirada de apófise espinhosa, visualização de ligamento amarelo e punção, com inserção de cateter peridural. Para avaliação da eficácia do bloqueio, foi realizada eletromiografia, com eletrodos colocados em músculos intercostais, com registro contínuo, havendo "silêncio" eletromiográfico após instalação da anestesia.

Concluímos que o modelo experimental é viável, pois os animais não apresentaram alterações hemodinâmicas ou ventilatórias que comprometessem suas funções vitais.

*Mestre em anestesiologia pela USP

Introdução

O bloqueio peridural pode ser realizado em vários níveis da coluna vertebral (região sacral, lombar, torácica e cervical). Entretanto, há várias controvérsias a respeito da viabilidade da realização da anestesia peridural cervical:

a – Possibilidade do anestésico local atingir o tronco encefálico. Essa controvérsia pode ser refutada pela observação das características anatômicas do espaço peridural, que termina no forame magno, impedindo assim a ação direta do anestésico local sobre o tronco encefálico;

b – Paralisia de nervos frênicos. Esse efeito não foi confirmado em trabalhos de revisão pesquisados;

c – Bloqueio de nervos cardioaceleradores (T4-T5). Pode haver inibição

das fibras cardíacas simpáticas, com decorrente bradicardia e hipotensão arterial, facilmente reversíveis com o uso de substâncias vasoativas;

d – Bloqueio de músculos intercostais: responsáveis por 15% da respiração, fração bem tolerada por pacientes normais;

e – Lesão medular pode, em teoria, ocorrer inadvertidamente, mas na revisão realizada não foi constatado nenhum caso;

Visando melhor estudo do valor atribuído a essas controvérsias, elaboramos um modelo experimental desse tipo de anestesia, em coelhos, cuja proposição foi estabelecer a viabilidade técnica, sua eficiência, comprovada através de eletromiografia de músculos intercostais e seus efeitos ventilatórios e hemodinâmicos;

Método

Foram utilizados nove coelhos, pesando de 2,8 kg a 3,4 kg.

A técnica consistiu nas seguintes etapas:

- Cateterização de veia marginal de orelha para administração de medicamentos e hidratação;
- Cateterização de artéria auricular, para coleta de amostra de sangue e monitorização de pressão arterial média;
- Sedação superficial com pentobarbital sódico;
- Incisão da pele, precedida de anestesia local do interespaço compreendido entre a última vértebra cervical e primeira torácica, com lidocaína;
- Incisão da pele, até a apófise espinhosa. Ressecção da apófise espinhosa e visualização do ligamento amarelo;
- Punção do ligamento amarelo com agulha de Tuohy 18G e introdução de cateter no espaço peridural;
- Colocação de eletrodos em músculos intercostais (T4-T6), para realização de eletromiografia contínua;
- Injeção do anestésico;
- Cronometragem do tempo de instalação do bloqueio, detectado pelo estabelecimento do "silêncio" eletromiográfico.

Atributos estudados:

- Variação de pressão arterial;
- Dosagem de níveis séricos de lidocaína;
- Realização de gasometrias arteriais, antes e depois da realização do bloqueio;
- Eletromiografia contínua, para constatar a instalação do bloqueio.

Análise estatística:

- Média aritmética e desvio-padrão;
- Cálculo do t padrão;
- Prova não-paramétrica de Wilcoxon.

A finalidade do desenvolvimento do modelo experimental foi verificar a viabilidade da realização do bloqueio peridural cervical, sob o ponto de vista ventilatório e hemodinâmico

Resultados

- Houve diminuição da pressão arterial média de 9,33 mmHg antes da instalação do bloqueio, para 6 mmHg depois da instalação do mesmo;
- O tempo de instalação do bloqueio foi de 4,44 minutos, e o mesmo durou 21,78 minutos em média;
- A concentração de lidocaína sérica não atingiu níveis tóxicos;
- Os valores gasométricos não sofreram alterações significativas.

Discussão

A finalidade do desenvolvimento do modelo experimental foi verificar a viabilidade da realização do bloqueio peridural cervical, sob o ponto de vista ventilatório e hemodinâmico. Verificamos que o mesmo pode ser executado com relativa facilidade e segurança.

Conclusão

1 – Bloqueio peridural cervical em coelhos, pela técnica proposta, mostrou-se eficiente e seguro pois:

- A eficácia do bloqueio pôde ser comprovada pela eletromiografia dos músculos intercostais;
- Apesar de redução significativa da pressão arterial média, após o bloqueio, não houve repercussões clínicas importantes, o que foi comprovado indiretamente, pela estabilidade da oxigenação e do equilíbrio ácido-base do sangue.

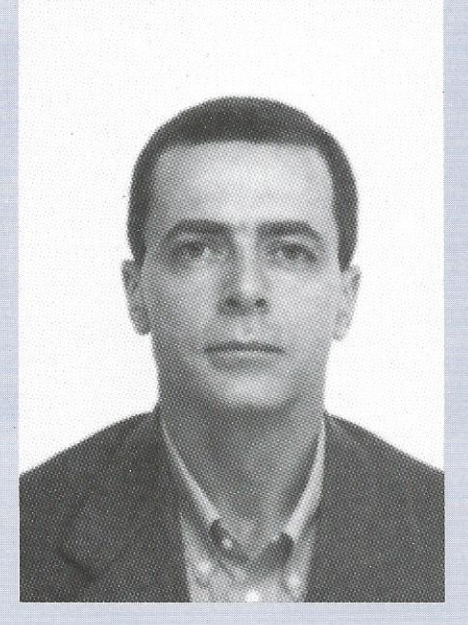
2 – O método abre perspectivas para estudos de mecânica respiratória, pois permite dissociar os vários componentes da mesma, quais sejam, o efeito da caixa torácica e a atividade do diafragma.

TESE DE DOUTORADO

Comparação entre anestesia peridural associada à geral e anestesia geral em pacientes submetidos à aneurismectomia da aorta abdominal: aspectos hemodinâmicos, oxigenação sangüínea e resultados pós-operatórios

JÚLIO CÉSAR DIAS PEREIRA*

Este estudo tem como objetivo avaliar os atributos hemodinâmicos, a oxigenação sangüínea e os resultados pós-operatórios de pacientes submetidos à aneurismectomia da aorta abdominal. Os pacientes foram divididos em dois grupos de forma aleatória. Dos 37 pacientes estudados, 18 pertenciam ao grupo de anestesia peridural associada à geral (grupo PG) e 19 ao grupo de anestesia geral (grupo G). No grupo PG utilizou-se bupivacaína como anestésico local.



Para a indução e manutenção da anestesia foram utilizados, para ambos os grupos: midazolam, fentanila, brometo de pancurônio, óxido nitroso e isoflurano. Foram utilizados ainda outros medicamentos como dopamina, para estímulo de diurese e nitroprussiato de sódio para controle da pressão arterial. Até o pinçamento da aorta foi utilizada solução de Ringer lactato como volume de expansão e manutenção das pressões de enchimento dos ventrículos. Foram realizadas sete medidas hemodinâmicas e sete coletas de sangue arterial e venoso,

em tempos distintos, e analisadas as variações dos seguintes atributos: freqüência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), pressão arterial sistêmica média (PAM), pressão arterial pulmonar média (PAPM), pressão do átrio direito (PAD), pressão do capilar pulmonar (PCP), índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE), índice do trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD), transporte, consumo e extração de oxigênio (TO_2, VO_2 e EO_2).

A análise estatística consistiu: (1) na avaliação comparativa dos dados durante todo o estudo; (2) na avaliação no período que envolve o pinçamento da aorta, correspondente à terceira, quarta e quinta medidas; (3) na comparação da primeira e quarta medidas no mesmo grupo. A análise estatística comparou, ainda, os grupos quanto aos atributos: sexo, idade, superfície corpórea, fração de ejeção, medicamentos pré-operatórios, antecedentes pessoais, sangramento intra-operatório, diurese, tempo de pinçamento, tipo de incisão, estado físico conforme a classificação da American Society of Anestesiologists (ASA), exames diagnósticos (isótopos radioativos e cinecoronarioangiografia), volume de expansão utilizado, número de pacientes que fizeram uso de nitroprussiato de sódio, mortalidade e morbidade pós-operatórias. Para o comportamento das médias dos atributos (hemodinâmicos
e oxigenação sangüínea) utilizou-se a técnica de variância para medidas repetidas (análise de perfil). Para os outros atributos utilizou-se testes de Student, qui-quadrado ou exato de Fisher e Mann-Whitney.

Nas comparações realizadas entre os grupos, as duas técnicas anestésicas apresentam apreciável estabilidade em relação aos atributos hemodinâmicos e de oxigenação sangüínea

Resultados

Na primeira comparação, os atributos hemodinâmicos PAD e IRVP apresentam diferenças significativas (sem coincidência e paralelismo entre as curvas). Os atributos IC, ITSVD e IRVS também apresentam diferenças, porém com curvas paralelas durante o estudo. Os outros atributos não apresentam diferenças significativas. Na segunda comparação, os IC, ITSVE, ITSVD, IRVS e o TO_2 apresentam diferenças significativas entre os grupos mas com os mesmos comportamentos. Na terceira comparação, somente o ITSVD e o TO_2 não apresentam diferenças significativas e houve elevação da quarta medida em relação à primeira nos seguintes atributos: PAD, IC, PAPM, PCP e diminuição nos IRVS, ITSVE, PAM, VO_2, EO_2 e IRVP (somente no grupo PG). Quanto à morbidade e mortalidade pós-operatória não ocorreram diferenças significativas. Os grupos mostram-se diferentes entre os pacientes que utilizaram nitropussiato de sódio (somente no grupo G), sendo que a reposição volêmica apresentou-se significativamente maior no grupo PG.

Conclusão

Apesar de alguns atributos apresentarem melhor comportamento no grupo de anestesia combinada, nas comparações realizadas entre os grupos, as duas técnicas anestésicas apresentam apreciável estabilidade em relação aos atributos hemodinâmicos e de oxigenação sangüínea. Os grupos não apresentaram diferenças significativas com relação à mortalidade e à morbidade pós-operatória. Para controle e normalização das pressões de enchimento ventricular houve maior necessidade de volume de expansão no grupo PG e para controle da pressão arterial foi utilizado o nitroprussiato de sódio somente no grupo G.

**Doutor em anestesiologia pela FMUSP*

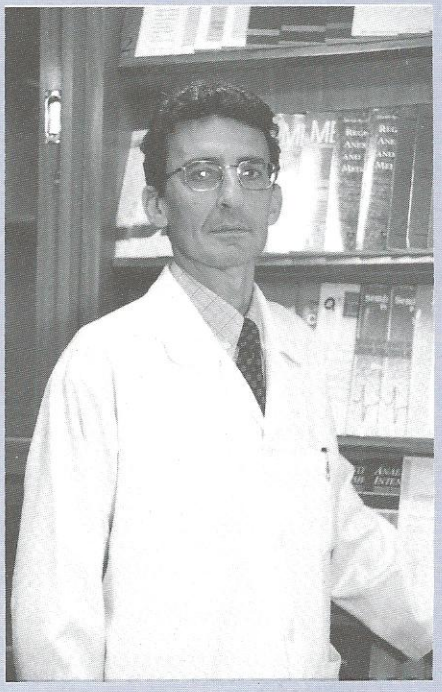
Unidade de apoio cirúrgico (UAC)

JOSÉ OTÁVIO COSTA AULER JUNIOR*

***Cedar** – O que vem a ser à Unidade de Apoio ao Paciente Cirúrgico?*

Dr. José Otávio Costa Auler Junior - É uma inovação no país no que diz respeito ao atendimento de pacientes pós-cirúrgicos de cirurgias eletivas e de emergências do Hospital das Clínicas. Está funcionando em uma área do hospital com 25 leitos, contribuindo para diminuir a demanda das UTIs e corrigindo a deficiência de leitos dentro da terapia intensiva do HC.

Os pacientes pós-cirúrgicos ficam entre 12 e 72 horas recebendo cuidados de uma equipe de anestesiologistas, fisioterapeutas e enfermeiros até que atinjam a estabilidade hemodinâmica e metabólica, sendo então removidos para os seus leitos de origem, dispensando a UTI. Já os pacientes emergenciais recebem atenção inicial até que se encontre um leito vago.



A unidade atende, ainda, pacientes que sofram alguma complicação durante as operações.

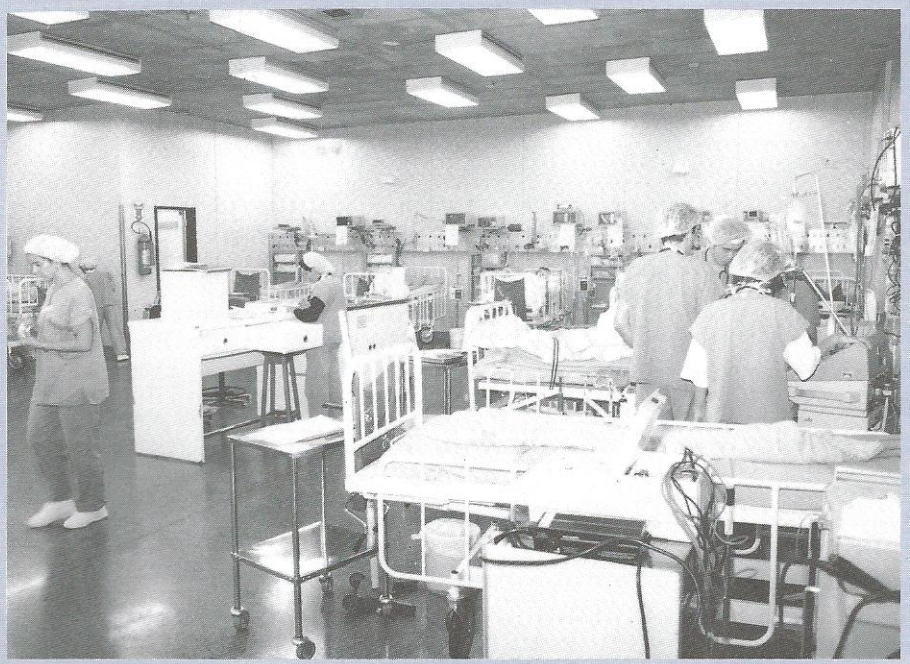
***Cedar** – Quando começou o serviço da UAC?*

Dr. Auler – O serviço funciona desde agosto de 1997, só existindo algo similar na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM). Há lugares do país onde não temos sequer o serviço de recuperação pós-anestésica, que seria o mínimo exigível.

***Cedar** – Qual a estrutura e o objetivo da UAC?*

Dr. Auler – A unidade conta com dois médicos diaristas, dois plantonis-

** Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP e Coordenador da UAC do HC.*



tas, três residentes em estágio e equipe de enfermagem. O objetivo a longo prazo é aprimorar o sistema de monitorização dos leitos e estabelecer protocolos de pesquisa e convênios com a Escola de Enfermagem e Fisioterapia da USP.

Além de reduzir a demanda por vagas nas UTIs, o serviço representa uma ampliação no campo de atuação dos anestesiologistas, que são os responsáveis pela UAC.

A anestesiologia no Brasil não tem tradição de envolvimento com a terapia intensiva, o que é um erro. A terapia intensiva surgiu a partir das salas de recuperação pós-anestésicas nas décadas de 40 e 50, nos Estados Unidos e Europa. Ao colocar o anestesiologista em contato com o paciente operado, com a família, com uma equipe multidisciplinar e com cirurgiões fora do ambiente da sala de operação, vai-se ampliando sua formação. Ele passa por um aprimoramento técnico-científico, o que abre mais um campo de trabalho. Isso é fundamental para o médico residente, por exemplo, que adquire uma nova postura frente ao paciente, além de reforçar a imagem do anestesiologista dentro da instituição. Ele pode prestar serviço na sala cirúrgica e colaborar para que o programa cirúrgico não seja interrompido.

Além de reduzir a demanda por vagas nas UTIs, o serviço representa uma ampliação no campo de atuação dos anestesiologistas, que são os responsáveis pela UAC

***Cedar** – Como surgiu a idéia de criar a UAC no Brasil?*

***Dr. Auler** – Na Europa quase todas as UTIs cirúrgicas ou unidades de apoio ao paciente cirúrgico são controladas por anestesiologistas. Esse fato deve-se, em parte, ao tipo de remuneração praticada no Velho Continente, que engloba as atividades do médico no centro cirúrgico e na UTI. No Brasil, o sistema de pagamento organizado pelo antigo Inamps determinava a remuneração por ato anestésico, ignorando a prestação de serviços na UTI. O anestesiologista sentia-se desestimulado a atuar no setor de terapia intensiva.

Com as novas propostas de mudanças nos planos de saúde, crescem a concorrência e a preocupação com a qualidade e redução dos custos dos serviços. O pagamento global dos serviços deverá ser a tônica dos pacotes que os hospitais assinarão com os convênios, beneficiando o anestesiologista que prestar serviços na terapia intensiva. Servir de exemplo e incentivar a implantação de unidades semelhantes em toda a rede pública são objetivos traçados pela nossa equipe. Para isso, é necessário que os anestesiologistas da rede pública sintam-se incentivados a propor à direção de seus respectivos hospitais a criação desse serviço.

CALENDÁRIO CIENTÍFICO

BAIXO FLUXO E VENTILAÇÃO MECÂNICA EM ANESTESIA: NOVOS CONCEITOS-CURSO TEÓRICO/PRÁTICO 25/26 E 27 DE FEVEREIRO DE 1999

25/02/99

07:45-08:00 – Abertura
Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior

08:00-09:00 – Sistemas respiratórios em anestesia: classificação, montagem e conceitos funcionais
Dr. Marcelo Luis Abramides Torres

09:00-09:30 – Discussão

09:30-10:00 – Intervalo

10:00-11:00 – Farmacocinética dos anestésicos inalatórios
Dr. Fábio Ely Martins Benseñor

11:00-11:30 – Discussão

11:30-13:00 – Almoço

13:00-14:00 – Técnicas de anestesia com baixo fluxo de gases frescos
Dr. Geoffrey Nunn

14:00-14:30 – Discussão

14:30-15:30 – Controle na anestesia inalatória em sistemas de baixo fluxo de gases:
- Acúmulo de N_2O no circuito
- Vaporizadores dentro do circuito
- Composto A
Dr. Geoffrey Nunn

15:30-16:00 – Discussão

16:00-16:30 – Intervalo

16:30-17:30 – Vantagens e desvantagens da anestesia com baixo fluxo de gases
Dr. Parsloe

17:30-18:00 – Discussão

26/02/99

08:00-09:00 – Conceitos básicos de mecânica respiratória
Dr. Jorge Bonassa

09:00-09:30 – Discussão

09:30-10:30 – Linguagem gráfica na ventilação mecânica
Dr. Jorge Bonassa

10:30-11:00 – Discussão

11:00-11:30 – Intervalo

11:30-12:30 – Modos de ventilação mecânica: volume controlado, pressão controlada, fluxo limitado a tempo, PEEP
Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior;
Engº José Miguel Salomão Neto

12:30-13:00 – Discussão

13:00-14:30 – Almoço

14:30-18:30 – Workshop: aulas práticas
1 – Ventilação mecânica em anestesia
Dr. Jorge Bonassa
2 – Anestesia com baixo fluxo I
Dr. Geoffrey Nunn; Dr. Fábio Ely Martins Benseñor
3 – Anestesia com baixo fluxo II
Dr. Marcelo L. A. Torres;
Dr. José Otávio Costa Auler Jr.
4 – Monitorização
Engº José Miguel Salomão Neto

27/02/99

08:00-09:00 – Requisitos técnicos para aplicação da anestesia com fluxos de gases
Dr. Geoffrey Nunn

09:00-09:30 – Discussão

09:30-10:30 – Segurança do paciente anestesiado com baixo fluxo de gases: monitorização mínima x monitorização desejável
Dr. Marcelo Luis Abramides Torres

10:30-11:00 – Discussão

11:00-11:30 – Intervalo

11:30-12:30 – Transferência do conhecimento de ventilação mecânica em UTI para anestesia
Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior

12:30-13:00 – Discussão

13:00-14:30 – Almoço

14:30-15:30 – Ventilação mecânica em pediatria durante anestesia: como fazer?
Dr. Massashi

15:30-16:00 – Discussão

16:00-16:30 – Intervalo

16:30-17:30 – Perspectivas futuras da anestesia com baixo fluxo de gases frescos
Dr. Geoffrey Nunn

17:30-18:00 – Discussão

Informações: Através do tel.: (011) 3069-6787 - fax: (011) 280-2123 - com Solange ou Valéria, ou pessoalmente, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Diretoria da Divisão de Anestesia - Secretaria de Ensino - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - PAMB, 8º andar - bl. 3 - Cerqueira César - São Paulo - SP.

TILATIL®

Composição: Tenoxicam. **Indicações:** Tratamento sintomático das doenças inflamatórias e degenerativas dolorosas do sistema músculo-esquelético,como artrite reumatóide,osteoartrite, osteoartrose, espondilite anquilosante,afecções extra-articulares (tendinite, bursite, periartrite dos ombros ou dos quadris), gota aguda, distensões ligamentares,entorses e dor pós-operatória. **Posologia:** Comprimidos e supositórios - 20 mg (1 comprimido ou supositório) uma vez ao dia, exceto na gota aguda, quando se recomendam 40 mg (2 comprimidos ou 2 supositórios) uma vez ao dia por dois dias, seguidos de 1 comprimido ou 1 supositório diário por mais 5 dias. Injetável - 1 frasco-ampola (20 mg) por via IM ou IV, uma vez ao dia por 1 a 2 dias. A seguir, continuar com 20 mg/dia por via oral (comprimido ou solúvel) ou retal (supositórios). Adicionar ao frasco-ampola o conteúdo do diluente (2 ml de água estéril para injeção). Na dor pós-operatória, a dose recomendada é de 40mg IM ou IV, uma vez ao dia, durante 2 dias e, em seguida, 20mg diários durante os próximos 5 dias. A solução preparada deve ser utilizada imediatamente . Solúvel - Para todas as indicações, recomenda-se 20 mg (o conteúdo de 1 envelope) uma vez ao dia, entretanto, para pacientes portadores de gota aguda, 20 mg adicionais poderão ser necessários. O granulado deve ser reconstituído imediatamente antes do uso em um copo de água fria. A posologia recomendada aplica-se também aos idosos e pacientes com doença renal ou hepática. Não está estabelecida a posologia para pacientes com menos de 18 anos. **Contra-indicações:** Pacientes com reconhecida sensibilidade ao tenoxicam, ou aos quais os salicilatos ou outros antiinflamatórios não esteróides tenham induzido sintomas de asma, rinite ou urticária; doenças graves do trato gastrointestinal superior (gastrite, úlcera duodenal e gástrica); pacientes em via de serem submetidos a cirurgia e anestesia (risco aumentado de insuficiência renal aguda e possíveis perturbações da hemostasia). **Precauções:** Evitar o tratamento simultâneo de Tilatil® com anticoagulantes e/ou antidiabéticos orais,assim como não usar salicilatos ou outros AINHs, devido ao risco de efeitos adversos ao nível gastrointestinal. A segurança de Tilatil® durante a gravidez e lactação ainda não foi estabelecida. **Tolerabilidade:** Bem tolerado na dose recomendada.As reações adversas foram brandas e transitórias (principalmente no trato gastrointestinal),desaparecendo mesmo com a continuidade do tratamento. **Apresentações:** Comprimidos (caixas com 10 comprimidos ranhurados de 20 mg).Supositórios- (caixas com 5 supositórios de 20 mg). Injetável- embalagens fracionáveis contendo 5 frascos-ampolas com 20 mg mais 5 ampolas de diluente(2 ml). Embalagens contendo 5 frascos-ampola com 40mg mais 5 ampolas de diluente (2ml). Solúvel- caixas contendo 6 envelopes com granulado (o conteúdo de cada envelope corresponde a 20 mg de tenoxicam). **Documentação científica e informações completas para prescrição à disposição da classe médica, mediante solicitação. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A. -Av. Engenheiro Billings, 1729 - Jaguaré - CEP 05321-900 - São Paulo - SP - Brasil.**

Dormonid®

Roche

Injetável

midazolam

Tranqüilidade e conforto na sedação.

- Amnésia anterógrada.(1)
- Meia-vida curta.(2)
- Efeito ansiolítico.(4)
- Estabilidade cardiovascular.(2)
- Sedação dose-dependente.(1)
- Injeção menos dolorosa que as outras BZD's.(3)
- Preservação da síntese de cortisol.(2)

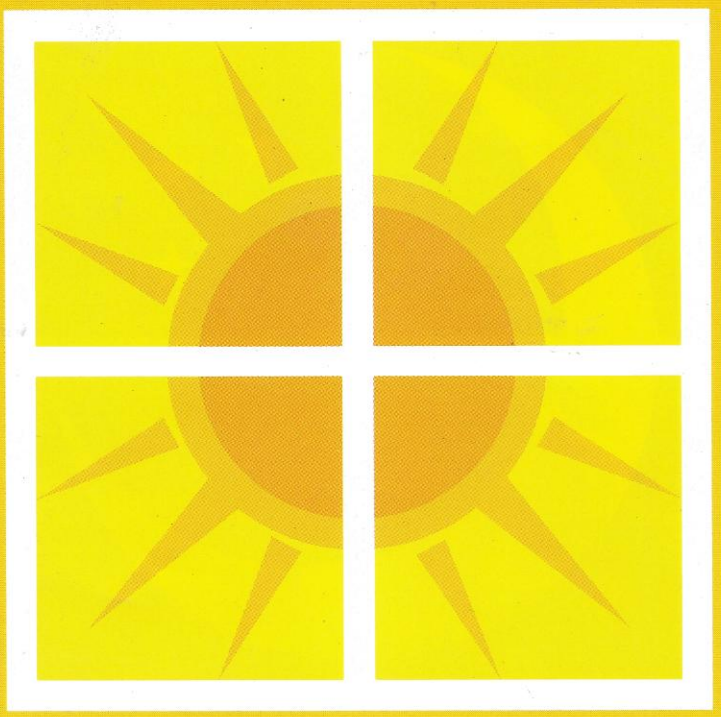
SIR

SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
Roche
0800-115567
www.roche.com.br

Composição: midazolam. **Propriedades:** Agente indutor do sono de ação imediata, de curta duração, com propriedade ansiolítica, hipno-sedativa, anticonvulsivante e miorrelaxante. **Indicações:** Pré-medicação em procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos; Indução anestésica; Sedação prolongada da Unidade de Terapia Intensiva. **Posologia:** Sedação conciente (anestesia loco-regional, pequena cirurgia, procedimentos diagnósticos): Dose inicial de 2,5 mg IV, 5 a 10 minutos antes da intervenção; Pré-medicação: 0,07-0,10 mg/kg IM em crianças; Indução: 10-15 mg IV em adultos e 0,15-0,20 mg/kg IV em crianças; Manutenção da anestesia: variam de acordo com as reações individuais de cada paciente; Sedação na UTI: Dose inicial de 0,03-0,3 mg/kg IV e dose de manutenção de 0,03-0,20 mg/kg/hora IV. **Atenção:** Em pacientes idosos a dose deve ser determinada com prudência; a injeção intravenosa deve ser lenta 2,5 mg em 10 segundos para indução e 1 mg em 30 segundos para sedação conciente. Durante a administração intravenosa podem ocorrer depressão e parada respiratória, portanto, as condições adequadas para reanimação devem estar disponíveis quando o DORMONID for utilizado por via IV. **Contra-indicação:** Hipersensibilidade às benzodiazepinas: não devem ser usados nos 3 primeiros meses de gravidez, a não ser que seja conciderado absolutamente necessário pelo médico. **Precauções:** 1. Idoso e pacientes com insuficiência circulatória ou respiratória e portadores de miastenia grave; 2. Os pacientes só devem ser liberados do hospital, no mínimo de 3 horas após a injeção de midazolam, acompanhados por um responsável, não devendo dirigir veículos ou operar máquinas durante pelo menos 12 horas; 3. DORMONID só deve ser administrado por via IV, se são disponíveis condições para reanimação. **Efeitos adversos:** Alterações ligeiras da pressão arterial, pulso e respiração. Em geral a pressão sistólica cai no máximo 15% com aumento simultâneo correspondente ao pulso. **Interações:** Pontencialização eventual da ação sedativa central dos neurolépticos, tranquilizantes, hipnóticos, etc..., podendo ser terapeuticamente vantajoso. Potencialização do efeito do álcool. **Apresentação:** Caixa com 5 ampolas de 3 ml/15 mg de midazolam; caixa com 5 ampolas de 5 ml/5 mg de midazolam; e, caixa com 5 ampolas de 10ml/50mg de midazolam. Documentação científica, informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., Av. Eng. Billings, 1729 - Jaguaré - CEP 05321 900 São Paulo - SP.

(1) Vinik H.R., and Kissin I. - Sedation in the ICU. Int Care Med 17 (Suppl. 1): S20-S23, 1991 (M-1570). (2) Amrein R., and Hetzel W. - Pharmacology of drugs frequently used in ICUs: midazolam and flumazenil. Int Care Med 17 (Suppl 1): S1-S10, 1991 (M-1883). (3) Tamayo E., Muñoz R, and Álvarez F J-Midazolam: aspectos farmacologicos y clinicos. Rev Esp Anestesiol Reanim 37:81-94, 1990 (K-8967). (4) Lauven PM. Pharmacology of drugs for conscious sedation. Scand. J. Gastroenterol, 1990,25, suppl 179, 1-6 (L-2280).

JIMENEZ ASSOCIADOS



Lanexat®

Roche

flumazenil

Eficácia e rapidez para reverter a sedação benzodiazepínica.

- Efeito rápido e seguro.(1)
- Meia-vida curta: 53'.(2)
- Administração lenta.(3)
- Doses fracionáveis.(3)

SIR

SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
Roche
0800-115567
www.roche.com.br

Composição: Flumazenil. **Propriedades:** Antagonista benzodiazepínico. **Indicações:** reversão dos efeitos sedativos sobre o sistema nervoso central exercido pelas benzodiazepinas. Encerramento da anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepínicos. Neutralização do efeito sedativo dos benzodiazepínicos em procedimentos diagnósticos terapêuticos de curta duração e em associação com anestesia loco-regional. Na UTI: diagnóstico diferencial entre o efeito dos benzodiazepínicos. Outras drogas ou lesão cerebral; estabelecimento da respiração espontânea; reversão do efeito das benzodiazepinas em intoxicações puras ou associadas. **Dosagem:** Anestesia dose inicial de 0,2 mg IV em 15 segundos, seguida de doses subseqüentes de 0,1 mg a intervalos de 60 segundos até a dose total de 1 mg, caso o grau de consciência não seja atingido. Terapia intensiva: dose inicial de 0,3 mg IV em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos, até a dose total de 2 mg, se o grau desejado de consciência não foi obtido. **Efeitos adversos:** Lanexat é bem tolerado até doses elevadas de 100 mg, sem alterações da função hepática ou renal. Náuseas e/ou vômitos foram relatados em anestesiologia. Sensação de ansiedade, palpitação, medo, foram observados após administração rápida. **Contra-indicações:** hipersensibilidade ao flumazenil. **Precauções:** não deve ser administrado antes do desaparecimento do efeito miorrelaxante periférico, ao final da cirurgia. Lanexat não substitui as medidas de emergência tradicionalmente utilizadas no caso de depressão respiratória por benzodiazepínicos, devendo ser utilizado concomitantemente. Nas primeiras 24 horas após a administração deve-se ter cautela, pois o efeito dos benzodiazepínicos pode reaparecer e a capacidade para dirigir veículos ou operar máquinas pode ser prejudicada. Não deve ser administrado nos primeiros meses de gravidez, a menos que seja absolutamente necessário. **Interações:** ausência de interações com outros depressores do SNC. **Apresentação:** caixas com 5 ampolas de 0,5 mg em 5 ml. **Uso restrito a hospitais.** Documentação científica e informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.. Av. Eng. Billings, 1729 - Jaguaré - CEP 05321-900 - São Paulo - SP.

(1) Gross J.B., Weller R.S., Conard P. Flumazenil antagonism of midazolam-induced ventilatory depression. Anestesiology 1991:75; 179-185. (2) Whitman J.G., and Amrein R. -Pharmacology of flumazenil. Acta Anaesthesiol Scandinavica, 1995,39, suppl 108, 3-14 (R-2173). (3) Klotz U., Ziegler G., Reimman I.W.-Pharmacokinetcs of selective benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man, Eur J Pharmacol 1984: 27; 115-117.

JIMENEZ ASSOCIADOS

695319