

DEIDROBENZOPERIDOL(*) COMO MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA ÚNICA POR VIA INTRAMUSCULAR

DR. LUIZ XAVIER, E.A. (**)

Foram estudados dois grupos com 20 (vinte) e 10 (dez) pacientes aos quais foram administrados deidrobenezoperidol (DBP) (5 e 10 mg.) e água destilada por via intramuscular em teste encoberto.

Após avaliação cuidadosa na visita pré-anestésica, pré-indução anestésica, pós-anestésico imediato e primeiro dia de pós-operatório feita somente pelo autor e fixação dentro das possibilidades do tipo e duração da operação, pontualidade da equipe cirúrgica, anestesia, o autor chega à conclusão da inviabilidade do DBP com droga pré-anestésica única, por via intramuscular, por determinar ansiedade e inquietação com 5 mg. e manifestações extrapiramidais com 10 mg., e pelas melhores condições oferecidas pelo placebo, em suma, pela visita pré-anestésica.

Não há acordo entre as diversas escolas quanto ao que se pretende de uma medicação pré-anestésica (MPA). Sua ação primacial far-se-ia no período que precede o início do ato anestésico ou deveria transcendê-lo atuando durante a anestesia e imediatamente à mesma?

A nosso ver, como o próprio nome sugere a MPA é meio farmacológico auxiliar no sentido de complementando a relação médico-paciente estabelecida durante a visita pré-anestésica determinar tranquilidade e cooperatividade ao paciente sem comprometimento de funções vitais (cárdio-circulatórias, respiratórias, secretórias), favorecendo indução anestésica tranquila (7) e prevenindo assim eventual trauma emocional com desagradáveis repercussões futuras.

Assim, não ultrapassaria a MPA a indução sendo os efeitos auxiliares na manutenção e pós-anestésico imediato (diminuição de drogas anestésicas, antiemese, etc.) recebidos com prazer, mas precindíveis.

(*) Droperidol (R) — Gentilmente oferecido por Johnson & Johnson.

(**) Do Serviço de Anestesia do Hospital «Nove de Julho» — São Paulo, SP.

Dentro desta conceituação procuramos avaliar o deidrobenzoperidol (DBP) como MPA única, intramuscular, comparando-o com água destilada (AD) usada como placebo em "teste-encoberto" ("double-blind").

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados dois grupos I e II, formados por 20 e 10 pacientes, respectivamente.

Todos os pacientes eram do sexo feminino, com idades variáveis de 17 a 51 anos, sendo 3 da raça negra, 1 da raça amarela e 26 da raça branca.

Foram submetidos (exceto um) a cirurgias ginecológicas, por equipes cirúrgicas escolhidas pela pontualidade no início do ato cirúrgico e mesma técnica operatória.

A avaliação, sempre pelo autor, foi feita em quatro etapas: visita pré-anestésica, pré-indução anestésica, pós-anestésico imediato e primeiro dia posterior à operação.

Na visita pré-anestésica foi estabelecido perfil psicológico objetivo (autor) e subjetivo (paciente), anamnese procurando se saber a experiência anestésico-cirúrgica anterior, antecedentes mórbidos importantes, exame físico geral e especial. Anotaram-se pulso, pressão arterial, peso e altura.

Todos os pacientes enquadraram-se no risco 1 (ASA) exceto o de número 28, risco 2.

A todos os pacientes foi explicado que tomariam MPA injetável, que os deixaria tranquilos e poderiam ou não determinar sonolência. A mesma explicação foi reiterada pela enfermeira no hospital, quando da administração da droga, 45 minutos antes do ato cirúrgico. Coube a ela não só a aplicação da injeção como a escolha ao acaso, anotação da MPA aplicada: DBP ou água destilada como placebo, dados somente fornecidos ao autor ao término do trabalho.

DBP a 0,25% na dose de 5 a 10 mg. portanto no volume de 2 ou de 4 ml. foram administrados a 10 pacientes do grupo I e 5 pacientes do grupo II em teste encoberto com 2 a 4 ml. de AD dados aos demais dos mesmos grupos.

Antes da indução anestésica foram anotados pulso, pressão arterial, modificações evidentes de padrão respiratório, vigília ou sonolência, ansiedade, cooperatividade, náuseas e vômitos, secreções, manifestações extrapiramidais e circulação periférica (temperatura e coloração).

A técnica anestésica foi fixada: indução com tiopental a 2,5%, dose-sono; succinilcolina 1% (1 mg/kg/peso), entubação com sonda n.º 34 com balonete, dialilnortoxiferina, meperidina a 1%, metoxiflurano em doses analgésicas vapo-

rizado no vaporizador universal de Takaoka. A respiração foi controlada mecânicamente pelo respirador automático de Takaoka e anestesia a mais superficial possível de modo a permitir despertar imediato e recuperação da consciência ao término da cirurgia.

Nenhuma vez foi ultrapassada a dose de 20 mg. de diazepam, 500 mg. de tiopental e 100 mg. de meperidina.

No pós-anestésico imediato, primeiras duas horas, foram novamente registrados pulso, pressão arterial, secreções, náuseas ou vômitos, agitação, dor.

Finalmente uma última visita no dia seguinte para sentir a impressão do paciente quanto à evolução do ato anestésico-cirúrgico desde à visita pré-anestésica, àquele momento, procurando avaliar-se a memória em relação às diversas fases.

RESULTADOS

Todos os dados obtidos encontram-se nos quadros anexos, ou no decorrer do texto. Um ponto (.) foi atribuído em caráter qualitativo ou informativo a algumas observações. Um sinal positivo (+) procura dar uma idéia qualitativa e quantitativa numa gradação leve (+), moderada (++) ou intensa (+++). Um sinal negativo (--) indica ausência.

PERFIL PSICOLÓGICO:

1 — *Informação*: exceto duas, todas as pacientes eram de bom nível mental, bem orientadas e informando com precisão.

2 — *Experiência anestésico-cirúrgica anterior*: Com exceção da série DBP II, houve equilíbrio entre prévia e nenhuma experiência anestésico-cirúrgica. O quadro I dá a distribuição pelos grupos I e II e respectivas séries DBP e placebo.

QUADRO I

EXPERIÊNCIA ANESTÉSICO-CIRÚRGICA ANTERIOR, DISTRIBUIDA PELOS GRUPOS E SÉRIES

Grupo	Deidrobenezperidol			Placebo		
	sim	não	total	sim	não	total
I	5	5	10	6	4	10
II	4	1	5	3	2	5

3 — *Medo ou preocupação maior*: Ocorreu em 15 pacientes, 7 sem e 8 com experiência anestésico-cirúrgica anterior. Em alguns casos ocorreu superposição de medo à anestesia, cirurgia e outros fatores. De 11 pacientes preocupados com a anestesia, 7 especificaram a raqui-anestesia e ficaram satisfeitos ao saberem que receberiam anestesia geral. O quadro II discrimina-os nos grupos e séries.

QUADRO II
CAUSAS MAIS FREQUENTES DE PREOCUPAÇÃO NA VISITA PRÉ ANESTÉSICA

Grupo	Deidrobenezperidol			Placebo		
	Anestesia	Cirurgia	Outros	Anestesia	Cirurgia	Outros
I	5	1	1	2	1	—
II	2	1	1	2	2	1
total	7	2	2	4	3	1

4 — *Calma e tensão*: Avaliados objetivamente (O) pelo autor e subjetivamente pelo paciente (S). Os resultados no quadro III, pondo em conjunto as observações feitas no momento da visita pré-anestésica (VPA) e pré-indução da anestesia (PIA) demonstram nítida piora nos pacientes com DEP em relação a AD no grupo I e praticamente os mesmos resultados no grupo II.

QUADRO III
COMPARAÇÃO OBJETIVAS E SUBJETIVAS DE CALMA E TENSÃO NA VISITA PRÉ ANESTÉSICA (VPA) E ANTES DA INDUÇÃO (PIA)

Grupo	I				II			
	Deidrobenezperidol		Placebo		Deidrobenezperidol		Placebo	
	VPA	PIA	VPA	PIA	VPA	PIA	VPA	PIA
O e S tenso	1	5	3	3	2	1	3	2
O e S calmo	8	3	7	6	2	3	2	2
O tenso e S calmo	1	1	—	1	—	1	—	—
O calmo e S tenso	—	1	—	—	1	—	—	1
Total	10	10	10	10	5	5	5	5

5 — *Tranquilidade*: Os pacientes considerados tranquilos na VPA foram aqueles objetiva e subjetivamente calmos, enquanto na PIA a avaliação foi somente objetiva. Na avaliação comparativa entre VPA e PIA verificamos que no grupo I diminuiu o número de pacientes tranquilos com DBP; manteve-se inalterado com AD. No grupo II aumentou o número de pacientes tranquilos com DBP e não houve modificações com AD.

QUADRO IV

AValiação Comparativa da Tranquilidade na Visita Prévia e Antes da Indução Anestésica

Tranquilidade	Deidrobenezperidol		Placebo	
	VPA	PIA	VPA	PIA
Grupo I	8	4	7	7
Grupo II	2	3	2	3

6 — *Ansiedade*: Os pacientes ansiosos na VPA foram aqueles considerados tensos objetiva e subjetivamente, enquanto na PIA a avaliação foi somente objetiva. Com DBP houve nítido aumento no grupo I e queda no grupo II. Com AD não se verificaram modificações nos dois grupos.

QUADRO V

AValiação Comparativa da Ansiedade na Visita Prévia e Antes da Indução Anestésica

Ansiedade	Deidrobenezperidol		Placebo	
	VPA	PIA	VPA	PIA
Grupo I	1	6	3	3
Grupo II	2	2	3	2

7 — *Vigília e sonolência*: Neste item atribuímos à sonolência uma gradação leve (+), alheiamente, intermitência de sono e vigília; moderada (++) acordando quando sollicitado; intensa (+++) hipnose; inexistente (–) ou vigília (.).

O quadro VL mostra os pacientes na PIA. Curiosamente podemos observar que 2 pacientes com AD no grupo I e 1 no grupo II apresentaram sonolência.

Com DBP, grupo I, 2 pacientes tiveram sonolência leve e moderada. No grupo II, 2 apresentaram sonolência leve e 1 moderada.

QUADRO VI

GRADAÇÃO DE VIGILIA E SONOLÊNCIA DISTRIBUIDA PELOS GRUPOS E SÉRIES

Vigília e Sonolência	Deidrobenezoperidol					Placebo				
	vigília		sonolência			vigília		sonolência		
	.	-	+	++	+++	.	-	+	++	+++
Grupo I	6	4	2	2	—	8	2	—	2	—
Grupo II	2	—	2*	1	—	4	1	1	—	—

* sonolência alternada com inquietação

8 — *cooperatividade*: Todos os pacientes quer com DBP ou AD em ambos os grupos mostraram-se cooperativos favorecendo mudanças de posição, punção venosa, etc.

ALTERAÇÕES CÁRDIO-CIRCULATÓRIAS:

1 — *Pulso e pressão arterial*: O pulso nas duas séries DBP e AD nos grupos I e II não sofreu variação digna de nota; exceto nos pacientes n.º 11 (DBP, I) que caiu de 120 para 80 bpm. e n.º 23 (AD, II) quando subiu de 80 para 104 bpm.

A pressão arterial também não apresentou alterações evidentes, notando-se elevação sistólica e diastólica discretas nos pacientes com AD e estabilidade nos com DBP.

Entretanto foi marcante o aumento quando comparados os valores na visita pré-anestésica e antes da indução, nos seguintes pacientes:

n.º 7	,	DBP	,	I	—	130 x 90	—	180 x 110
n.º 19	,	DBP	,	I	—	140 x 70	—	170 x 100
n.º 2	,	Placebo	,	I	—	100 x 60	—	140 x 100
n.º 14	,	Placebo	,	I	—	145 x 105	—	180 x 110

n.º 28	, DBP	, II	—	110 x 75	—	150 x 90
n.º 26	, DBP	, II	—	110 x 90	—	140 x 100
n.º 21	, Placebo	, II	—	140 x 85	—	160 x 100

2 — *Circulação periférica*: Avaliada clinicamente na PIA através do grau de calor e coloração das extremidades à temperatura ambiente média de 20°C. Alterações sugestivas somente ocorreram com os pacientes do grupo DBP, II, 3 dos quais apresentaram com evidência extremidades mais quentes e mais coradas.

Alterações respiratórias: Clinicamente não observamos sintomas ou sinais de alterações respiratórias. Não nos preocupamos com a frequência que isoladamente é destituída de valor e pela impossibilidade material momentânea de avaliação espirométrica.

Entretanto, os casos 26 e 27, DBP, II chamou-nos atenção pela menor amplitude e aumento da frequência respiratória.

Náuseas, vômitos, secreções antes da indução: Nenhum paciente em ambos os grupos apresentou náuseas ou vômitos. Não houve aumento de secreções salivares ou tráqueo-brônquicas. A língua era úmida e apenas o paciente do grupo AD II, n.º 21 apresentou xerostomia.

Manifestações extrapiramidais antes da indução: No grupo I, DBP casos 7 e 9: lambeu os lábios ininterruptamente (caso 7) e tremores constantes (caso 9) sugeriram extrapiramidalismo.

No grupo I, AD caso 18: inquietude das mãos, deixou-nos em dúvida quanto ao extrapiramidalismo.

No grupo II, DBP casos 26, 27 e 28: manifestações extrapiramidais evidentes, marcantes, houve sinal de "roda denteada", facies em máscara, imobilidade, tônus muscular aumentado.

Ato anestésico: A anestesia iniciou-se de modo a permitir uma latência de 40 a 50 minutos à MPA, embora para o paciente 2, grupo I, AD e paciente 15, grupo I, DBP fosse de 25 e 120 minutos respectivamente.

O tempo operatório mínimo foi de 20 (vinte) minutos e o máximo de 105 (cento e cinco) minutos.

O ato anestésico se desenrolou em plano bastante superficial, indicado por pequenos movimentos das extremidades, lacrimejamento, diâmetro pupilar e a maioria dos pacientes ao término da cirurgia recuperaram os reflexos e a consciência sem queixa de dor, certamente pela ação da meperidina administrada fracionadamente. O caso 9, grupo I, DBP apresentou hipóxia inicial, traduzida por cianose de extremidades, prontamente corrigida.

PÓS-ANESTÉSICO IMEDIATO:

1 — *Agitação*: Apresentada por apenas dois pacientes do grupo I, DBP^o o caso n.º 19 apresentou uma leve agitação e o caso n.º 9, agitação mais intensa, tendo talvez como causa a hipóxia inicial.

2 — *Sonolência*: Foi mais freqüente nos pacientes com AD (vide quadro VII).

QUADRO VII

SONOLENCIA NO PÓS ANESTÉSICO IMEDIATO DISTRIBUÍDO PELOS GRUPOS E SÉRIES

Sonolência	Deidrobenezperidol			Placebo		
	+	++	+++	+	++	+++
Grupo I	1	2	—	3	1	4
Grupo II	1	—	—	3	—	—

3 — *Pulso e pressão arterial*: Voltaram, na maioria dos casos, aos níveis encontrados na VPA ou a valores discretamente mais baixos sem quaisquer inconvenientes para os pacientes.

4 — *Respiração*: Ampla, freqüência normal, sem manifestações clínicas em todos os casos.

5 — *Náuseas e vômitos*: Somente os pacientes com AD apresentaram-no: Náuseas (pacientes 5 e 14, do grupo I, AD) e vômitos (paciente 18, do grupo I, AD).

6 — *Dor*: Os pacientes com dor discreta (+) não tiveram necessidade de analgésico; moderada (++) receberam analgésico à base de metilmelubrina por via intramuscular e os pacientes com dor intensa (+++) receberam mepiridina. Em apenas dois casos houve concomitância de agitação e dor (quadro VIII).

Podemos notar maior incidência de dor na série com o DBP, (vide quadro VIII).

PRIMEIRO DIA POSTERIOR À OPERAÇÃO:

Foi feita a avaliação com o intuito de se saber de amnésia anterógrada a MPA e submeter o ato anestésico-cirúrgico à apreciação do paciente.

QUADRO VIII

DOR PÓS-OPERATÓRIA DISTRIBUÍDA PELOS GRUPOS E SÉRIES

Dor	Deidrobenezperidol			Placebo		
	+	++	+++	+	++	+++
Grupo I	—	3	1	1	2	—
Grupo II	—	1	—	—	—	—

Amnésia anterógrada a MPA não foi verificada em nenhum paciente, ao menos quanto à lembrança do anestesio-
logista, punção venosa e alguns trechos de conversação. Todos
os pacientes mostraram-se tranquilos e satisfeitos com o aten-
dimento médico-hospitalar. Sentiam-se seguros e amparados.

COMENTARIOS

Vários trabalhos têm sido publicados procurando demons-
tra o valor do DBP como MPA única, assim como determinar
a dose e o tempo ideal a preceder o ato cirúrgico.

Davies e Doughty em teste encoberto com salina e outras
associações considerou-o insatisfatório quando administrado
por via intramuscular, 0,22 mg/kg à crianças a serem adeno-
migdalectomizadas (4). Para este mesmo tipo de cirurgia em
“double-blind” com placebo, Mc Garry, com 0,05 mg/kg não
verificou através de análise estatística diferença significativa
de resultados (10).

Morrison, Clark e Dundee observou DBP por via intra-
muscular em adultos nas doses de 5 a 10 mg em teste enco-
berto com solução salina e notou maior incidência de ansie-
dade, tonturas e inquietação (11).

Clark concluiu como desapontador a administração “per
os”. Verificou aumentada apreensão e manifestações extra-
piramidais que se acentuavam em doses de 7,5 mg ou
mais (3). Manifestações extrapiramidais também foram rela-
tadas por Yelnosky, Katz e Dietrich com doses crescentes. (15)

Eugênio e Oliveira, ao contrário, consideraram-no eficaz
na melhora do psiquismo materno, não como MPA mas em
combinação com peridural contínua na tocoanalgesia (6).

Del Nero, Saviano e Vieira de Freitas associando DBP e
escopolamina obtiveram sedação e hipnose sem manifestações
extrapiramidais com doses de 25 a 75 mg por via oral (5).

Considerando a MPA como complemento da VPA procuramos estabelecer o melhor relacionamento com o paciente já considerado por Mushin "valer tanto quanto uma dose de morfina (13).

A avaliação clínica pré-anestésica além de fundamental no descarte de pacientes sem condições para o ato cirúrgico, que Borman em uma série estudada dá com rigor 28%, (1) favorece o relacionamento médico-paciente permitindo aquilatar apreensões e fantasias, desfazer dúvidas, diminuir o "stress" emocional.

Verificamos ser a raquianestesia com ou sem experiência prévia anterior a fonte de maiores preocupações, seguida pela cirurgia e afastamento do lar, fato já salientado por Morris e Baird (14). O simples fato de dizermos ser geral a anestesia programada refletia-se em desafogo e sorrisos. Nestes casos pouco poderíamos esperar de qualquer MPA se não fosse respeitada a vontade do paciente. Morrison, Hill e Dundee salientam a importância do número de visitas pré-operatórias, afirmando que quanto maior o número, menor a apreensão (12). Realmente, a VPA feita pelo autor e reforçada pela enfermeira, orientada para dar assistência psicológica, no momento da aplicação da MPA, parece ter apresentado resultados benéficos.

A avaliação dos resultados de qualquer MPA é sempre prejudicada pela subjetividade do pesquisador. Pelo teste encoberto procuramos minimizá-la. Na realidade, no primeiro grupo estudado não sentimos possibilidade de identificar DBP ou AD.

Não obstante não poderemos falar em termos percentuais, pelo pequeno número de casos; em termos absolutos, foi nítido o aumento da ansiedade nos pacientes com DBP e praticamente não houve modificação com AD, no grupo I. Já no grupo II a série com AD também não se modificou porém com DBP notamos um estado de mineralização, um extrapiramidalismo evidente em certos pacientes.

O fato de pacientes demonstrarem ansiedade leve a moderada com ou sem modificações de pulso e pressão tornam estes parâmetros isoladamente discutíveis na avaliação da MPA. Tanto com DBP como com AD observamos aumentos acentuados de pressão arterial em determinados pacientes. Na maioria dos casos, porém, a tendência foi de discreto aumento de pressão sistólica e diastólica com AD e estabilidade com DBP.

A circulação periférica traduzida clinicamente pela coloração e calor das extremidades parece ter-se modificado com evidência apenas com 10 mg de DBP. Com 5 mg não

difere da AD e não reflete a discreta ação bloqueadora adrenergica observada por alguns autores (9).

A propriedade antiemética do DBP pode talvez ser deduzida da ausência de náuseas e vômitos em todos os pacientes em que foi aplicado.

Por outro lado, a incidência de dor pós-anestésica imediata foi maior com DBP, levando-nos a indagar de eventual ação antianalgésica à exemplo dos fenotiazínicos.

Os dados obtidos sugerem interferir o DBP nos resultados positivos da VPA prejudicando-os, ao contrário da AD.

Os efeitos de aumento de ansiedade com 5 mg e extrapiramidalismo com 10 mg demonstram a necessidade de associação com outra droga para melhores resultados (Catton e col.). (2)

Depreende-se do observado a importância do efeito tranquilizador da VPA.

No 1.º dia de pós-operatório nada notamos que pudesse sugerir amnésia anterógrada a MPA e anestesia (8). Todos os pacientes mostravam-se agradecidos com o ato anestésico-cirúrgico e atendimento hospitalar, o que vem corroborar ser mais importante o bom relacionamento médico-paciente que a MPA na conduta anestésiológica.

AGRADECIMENTO

Ao Serviço de Enfermagem do Hospital «Nove de Julho» agradecemos a colaboração prestada neste trabalho.

SUMMARY

DEHYDROBENZOPERIDOL IN PRÉ-ANESTHETIC MEDICATION: A DOUBLE BLIND STUDY

Two groups of 20 (twenty) and 10 (ten) patients respectively to whom it was administered dehydrobenzoperidol (5 and 10 mg.) and distilled water, intramuscularly as pré-anesthetic are studied.

After careful evaluation at the preoperative visit, preinduction to anesthesia, immediate post anesthesia and in the first post operative day done only by the author and after setting up within the possibilities of type and duration of surgery, punctuality of the surgical team, anesthesia, it is concluded by the unsatisfactory performance of dehydrobenzoperidol as the only preanesthetic drug in view of anxiety and restlessness with 5 mg. and extrapyramidal manifestation, with 10 mg. and by the better conditions offered by the placebo, that is: through the preanesthetic visit.

BIBLIOGRAFIA

1. Borman A L — A pre-anaesthetic clinic S Afr Med J, 42:315, 1968.
2. Catton D V, Browne R A — Canad Anaesth Soc J, 16: 1968.
3. Clark M M — Droperidol in preoperative anxiety. Anaesthesia 24:36, 1969.

4. Davies D R, Doughty D R — Premedication in children. A trial of intramuscular Droperidol, Droperidol-Phenoperidine, Papaveretum — Hyoscine and normal saline. *Brot J Anaesth* 43:65, 1971.
5. Del Nero R, Saviano A, Vieira de Freitas V M — Medicação pré-anestésica via oral em cirurgia de rotina de adultos. *Rev Bras Anest* 21:431.
6. Eugênio A G, Oliveira A S — Bloqueio peridural continuo associado ao deidrobenzoperidol em analgesia obstétrica. *Rev Bras Anest* 18:87, 1968.
7. Gonçalves B, Maia J C, Santos C B — O uso de um benzodiazepínico (Valium) como medicação pré-anestésica. *Rev Bras Anest* 17:458, 1966.
8. Gruber R P, Reed D R — Postoperative anterograde amnesia. *Brit J Anaesth* 40:845, 1968.
9. MacDonald H R, Braid D P, Stead B R, Crawford I C, Taylor S H — Clinical and Circulatory effects of neuroleptanalgesia with dehydrobenzoperidol and phenoperidine. *Brit Heart J* 28:654.
10. Mc Garry P M F — A double blind study of diazepam, droperidol and meperidine as premedication in children. *Canad Anaesth Soc J* 17:157, 1970.
11. Morrison J D, Hill G B, Dundee J W — Studies of drugs given before anaesthesia — XV: Evaluation of the method of study after 10.000 observations. *Brit J Anaesth* 40:890, 1968.
12. Morrison J D, Clark R S J, Dundee J W — Studies of drugs given before anaesthesia — XXI: Droperidol. *Brit J Anaesth* 42:730, 1970.
13. Mushin W W — Drug treatment of disease: administration of drugs before anaesthesia. *Brit Med J*, 1:1558, 1960.
14. Morris W, Baird W L M — Preoperative anxiety: study of the incidence and aetiology. *Brit J Anaesth* 39:503, 1957.
15. Yelnosky J, Katz, Dietrich E V — A study of some of the pharmacologic actions of droperidol. *Toxic Appl Pharmac* 6:37, 1964.