



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Comparação dos efeitos de remifentanil e remifentanil + lidocaína em intubação de pacientes intelectualmente deficientes[☆]

Can Eyigor, Esra Cagiran*, Taner Balcioglu e Meltem Uyar

Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Ege, Izmir, Turquia

Recebido em 1 de março de 2012; aceito em 22 de março de 2013

Disponível na Internet em 3 de junho de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Remifentanil;
Lidocaína;
Intubação
endotraqueal;
Sem bloqueio
neuromuscular

Resumo

Justificativa e objetivos: este é um estudo prospectivo, randômico e duplo-cego. Nosso objetivo foi comparar as condições de intubação endotraqueal e as respostas hemodinâmicas com o uso de remifentanil ou combinação de remifentanil e lidocaína em indução anestésica com sevoflurano sem agentes bloqueadores neuromusculares.

Métodos: cinquenta pacientes intelectualmente deficientes, estado físico ASA I-II, submetidos à extração dentária sob anestesia geral em ambulatório foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram randomizados para receber $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ de remifentanil (Grupo 1, $n=25$) ou uma combinação de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ de remifentanil e 1 mg kg^{-1} de lidocaína (Grupo 2, $n=25$). Para avaliar as condições de intubação, o sistema de pontuação de Helbo-Hansen foi usado. Em pacientes com 2 ou menos pontos em todas as pontuações, as condições de intubação foram consideradas aceitáveis, porém, se qualquer uma das pontuações fosse superior a 2, as condições de intubação seriam consideradas inaceitáveis. Pressão arterial média, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio (SpO_2) foram registradas no início do estudo, após a administração de opiáceos, antes da intubação e nos minutos 1, 3 e 5 após a intubação.

Resultados: parâmetros aceitáveis de intubação foram obtidos em 24 pacientes do Grupo 1 (96%) e em 23 pacientes do Grupo 2 (92%). Nas comparações intragrupo, os valores da frequência cardíaca e pressão arterial média em todos os momentos em ambos os grupos mostraram uma redução significativa em relação aos valores basais ($p=0.000$).

Conclusão: com a adição de remifentanil ($2 \mu\text{g/kg}$) durante a indução com sevoflurano, pode-se obter intubação endotraqueal bem-sucedida sem o uso de relaxantes musculares em pacientes intelectualmente deficientes que se submetem à extração dentária em ambulatório. Também é digno de nota que a adição de lidocaína (1 mg/kg) a remifentanil ($2 \mu\text{g/kg}$) não apresenta qualquer melhora adicional dos parâmetros de intubação.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

☆ Estudo realizado no Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Ege.

* Autor para correspondência.

E-mail: esrayuksel73@yahoo.com (E. Cagiran).

KEYWORDS

Remifentanil;
Lidocaine;
Endotracheal
intubation;
Without
neuromuscular
blockade

Comparison of the effects of remifentanil and remifentanil plus lidocaine on intubation conditions in intellectually disabled patients

Abstract

Background and objectives: This is a prospective, randomized, single-blind study. We aimed to compare the tracheal intubation conditions and hemodynamic responses either remifentanil or a combination of remifentanil and lidocaine with sevoflurane induction in the absence of neuromuscular blocking agents.

Methods: Fifty intellectually disabled, American Society of Anesthesiologists I-II patients who underwent tooth extraction under outpatient general anesthesia were included in this study. Patients were randomized to receive either 2 µg/kg remifentanil (Group 1, n=25) or a combination of 2 µg/kg remifentanil and 1 mg/kg lidocaine (Group 2, n=25). To evaluate intubation conditions, Helbo-Hansen scoring system was used. In patients who scored 2 points or less in all scorings, intubation conditions were considered acceptable, however if any of the scores was greater than 2, intubation conditions were regarded unacceptable. Mean arterial pressure, heart rate and peripheral oxygen saturation (SpO_2) were recorded at baseline, after opioid administration, before intubation, and at 1, 3, and 5 min after intubation.

Results: Acceptable intubation parameters were achieved in 24 patients in Group 1 (96%) and in 23 patients in Group 2 (92%). In intra-group comparisons, the heart rate and mean arterial pressure values at all-time points in both groups showed a significant decrease compared to baseline values ($p=0.000$)

Conclusion: By the addition of 2 µg/kg remifentanil during sevoflurane induction, successful tracheal intubation can be accomplished without using muscle relaxants in intellectually disabled patients who undergo outpatient dental extraction. Also worth noting, the addition of 1 mg/kg lidocaine to 2 µg/kg remifentanil does not provide any additional improvement in the intubation parameters.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Geralmente, a intubação endotraqueal é facilitada com a administração de um relaxante muscular após a indução da anestesia. Durante a intubação, a anestesia deve ser profunda o suficiente para inibir a atividade reflexa e obter relaxamento muscular completo.¹ O uso de hipnóticos e opiáceos em doses de indução pode ser suficiente para a intubação endotraqueal, sem a necessidade de relaxantes musculares, na qual o uso de um relaxante muscular não é preferível, como no caso de pacientes cirúrgicos ambulatoriais, procedimentos cirúrgicos de curta duração, doença neurodegenerativa com perdas das funções motoras e alergia a medicamentos.^{2,3}

A intubação endotraqueal sem relaxantes musculares pode ser uma medida destinada a salvar vidas e manter a respiração espontânea em pacientes com via aérea difícil. De acordo com a literatura anterior, a intubação pode ser realizada sem o uso de um relaxante muscular.⁴⁻⁶ Sevoflurane, um agente anestésico inalatório não-irritante com baixa solubilidade sangue/gás, também tem sido usado para a intubação sem agentes bloqueadores neuromusculares, isoladamente ou em combinação com remifentanil.^{7,8}

Além disso, pode-se melhorar as condições de intubação endotraqueal com o uso de fármacos adicionais, como remifentanil e lidocaína, que podem potenciar a depressão dos reflexos laríngeos.^{4,9}

O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos de remifentanil e da combinação de remifentanil e lidocaína

usando sevoflurano para a indução anestésica sem relaxantes musculares em condições de intubação endotraqueal em pacientes intelectualmente deficientes internados para tratamento odontológico em ambulatório.

Materiais e métodos

O presente estudo foi projetado como prospectivo, randômico e duplo-cego. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e consentimento informado assinado foi obtido dos pais ou responsáveis pelos pacientes.

Cinquenta pacientes intelectualmente deficientes, estado físico ASA I e II, programados para cirurgia odontológica exigindo anestesia geral, foram incluídos no estudo. Os pacientes com estado físico ASA III ou superior, expectativa de intubação difícil, movimento limitado da cabeça e pescoço, doença reativa das vias aéreas, refluxo gástrico, insuficiência renal ou hepática e alergia a qualquer um dos medicamentos em estudo foram excluídos. A classificação de Mallampati¹⁰ da anatomia das vias aéreas superior à classe II, abertura da boca <3 cm, distância mentoesternal <12,5 cm, distância tiromentiana <6 cm, classificação de Cormack-Lehane¹¹ superior ao grau II e índice de massa corporal ≥ 30 ¹² foram considerados como indicadores de intubação difícil.

O monitoramento intraoperatório padrão incluiu eletrocardiograma, oxímetro de pulso, frequência respiratória e pressão arterial não-invasiva (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finlândia). Capnografia e pressões parciais inspiradas e

Tabela 1 Escores das condições de intubação^a

	1	2	3	4
Relaxamento da mandíbula	Completo	Leve tônus muscular	Teso	Rígido
Laringoscopia	Fácil	Razoável	Difícil	Impossível
Pregas vocais	Abertas	Com movimento	Fechando	Fechadas
Tosse	Ausente	Leve	Moderada	Intensa
Movimento das pregas vocais	Ausente	Leve	Moderado	Intenso

^a Idealizado por um Helbo-Hansen Ravlo e Trap-Andersen.

expiradas de sevoflurano e O₂ também foram monitoradas. Uma máscara facial com circuito anestésico semifechado foi preparada com sevoflurano a 4% em 100% de O₂. Em seguida, a anestesia foi induzida utilizando a máscara por 2 min, quando um fluxo de gás fresco a 5 L min⁻¹ foi fornecido ao circuito. Após obter um nível adequado de anestesia, o acesso intravenoso (IV) foi estabelecido e atropina (0,01 mg kg⁻¹) administrada. Após as mensurações basais, os pacientes foram divididos randomicamente em dos dois grupos, com base em uma tabela randômica gerada por computador. Os pacientes do Grupo 1 (*n*=25) receberam 2 µg kg⁻¹ de remifentanil + 5 mL de solução salina, enquanto o Grupo 2 (*n*=25) recebeu 2 µg kg⁻¹ de remifentanil + 1 mg kg⁻¹ de lidocaína. A intubação endotraqueal foi realizada 90 s após a administração de remifentanil por um único anestesista experiente. A intubação foi realizada e avaliada por um anestesiologista que desconhecia a dose de remifentanil utilizada.

A qualidade da intubação foi classificada por um anestesiologista independente usando o sistema de pontuação desenvolvido por Helbo-Hansen Ravlo e Trap-Andersen¹³ (tabela 1).

- Facilidade da laringoscopia
- Posição das pregas vocais
- Ocorrência de tosse
- Relaxamento mandibular
- Movimento das pregas vocais

As condições de entubação foram consideradas aceitáveis se o paciente obteve pontos ≤ 2 em todas as categorias ou inaceitável se o paciente obteve pontos >2 em qualquer uma das categorias.

Pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foram registradas no início do estudo, após a administração de opiáceos, antes da intubação e nos minutos 1, 3 e 5 pós-intubação. Os efeitos colaterais associados ao uso de remifentanil, incluindo rigidez muscular, hipotensão, bradicardia e dessaturação de oxigênio arterial inferior a 91% foram registrados e adequadamente tratados. Hipotensão arterial (PAM < 25% dos valores basais) foi tratada com 5-10 mg de efedrina IV e bradicardia (FC < 50 bpm) tratada com 0,5 mg de atropina.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o uso do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows (versão 13.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As estatísticas

descritivas foram expressas em média. As variáveis com distribuição normal foram analisadas usando o teste-*t* de Student, enquanto as variáveis sem distribuição normal foram analisados usando o teste da soma das classificações de Mann-Whitney. Os dados categóricos foram analisados usando o teste exato de Fisher. As respostas hemodinâmicas foram analisadas por meio da análise de variância de medidas repetidas (ANOVA). Um valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Cada grupo continha 25 pacientes. As variáveis demográficas foram semelhantes em ambos os grupos (*p* > 0,05) (tabela 2).

De acordo com o sistema de pontuação de Helbo-Hansen, não houve diferença significante entre os grupos em termos de relaxamento mandibular (*p*=0,57), facilidade da laringoscópio (*p*=0,31), posição das pregas vocais (*p*=0,09), ocorrência de tosse (*p*=0,14) e movimentos das pregas vocais (*p*=0,42). Um paciente do Grupo 1 obteve 3 pontos para relaxamento mandibular. Um paciente do Grupo 2 obteve 4 pontos para relaxamento mandibular e 3 pontos para posição das cordas vocais, enquanto outro paciente obteve 3 pontos para posição das cordas vocais.

A intubação foi bem-sucedida em todos os pacientes, e intervenção adicional não foi necessária. De acordo com o sistema de pontuação de Helbo-Hansen, condições de intubação aceitáveis foram obtidas em 24 pacientes do Grupo 1 (96%) e 23 pacientes do Grupo 2 (92%) (fig. 1).

A média da FC basal foi de 107,84 ± 19,2/min no Grupo 1 e 100,72 ± 16,2/min no Grupo 2, e não houve diferença significante entre os grupos (*p*=0,16). PAM basal foi significativamente menor no Grupo 2 que no Grupo 1 (*p*=0,002). Nas comparações intragrupo, os valores de FC e PAM em todos os momentos mensurados em ambos os grupos mostraram uma redução significante em comparação com os valores basais (*p*=0,000).

As respostas cardiovasculares à indução e intubação são apresentadas nas figuras 2 e 3.

Tabela 2 Características dos pacientes

	Grupo 1 ^a	Grupo 2 ^a
Idade (anos)	17,88 ± 7,1	21,20 ± 7,1
Peso (kg)	50,44 ± 18,1	58,76 ± 12,5
Gênero (M/F)	13/12	11/14

^a Valores expressos em média ± DP.

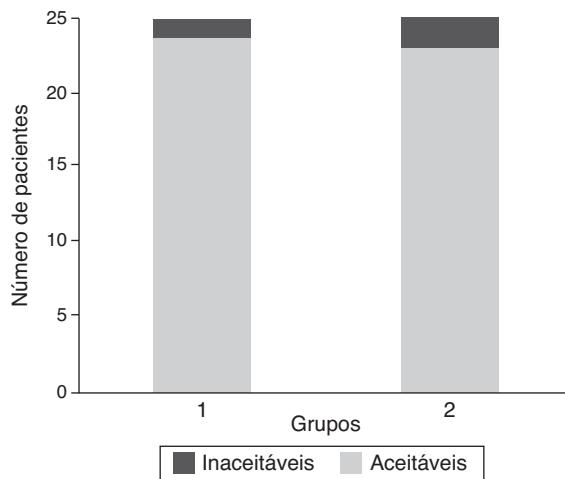


Figura 1 Condições gerais de intubação de ambos os grupos.

Nenhum paciente apresentou bradicardia clinicamente significante, hipotensão, rigidez ou hipoxemia. Contudo, um paciente do Grupo 2 apresentou laringoespasmo durante um curto período.

Discussão

No presente estudo, verificamos que, quando usados com sevoflurano, tanto remifentanil quanto remifentanil em combinação com lidocaína garantiram condições de intubação aceitáveis em pacientes intelectualmente deficientes submetidos a tratamento odontológico ambulatorial sem o uso de relaxantes musculares durante a intubação.

O risco de uma intubação inesperadamente difícil é consideravelmente maior em pacientes com retardamento mental

devido ao exame inadequado das vias aéreas antes da anestesia e à presença de possíveis deformidades anatômicas.¹⁴ Machotta e Hoeve¹⁵ realizaram com sucesso a intubação com sevoflurano e remifentanil sem o uso de relaxantes musculares em crianças intelectualmente deficientes com síndrome de Marshall-Smith. De forma semelhante, Nakazawa e colaboradores¹⁶ apresentaram um paciente de 11 anos com síndrome de Down, a quem eles com sucesso submeteram à intubação endotraqueal sem o uso de relaxante muscular, apesar do risco estimado de intubação difícil durante o exame pré-anestesia. No presente estudo, não encontramos condições difíceis de intubação em qualquer um dos nossos casos com retardamento mental e todos os pacientes foram intubados com sucesso.

A melhora das condições de intubação, no caso do uso de remifentanil em combinação com sevoflurano para indução sem bloqueadores neuromusculares, pode ser devida aos efeitos analgésicos desses fármacos.^{4,6} Cros et al.¹⁷ sugeriram que os opióceos podem bloquear os impulsos nervosos aferentes resultantes da estimulação da faringe, laringe e traqueia durante a intubação e inflação do balão. Em um estudo conduzido por Joo et al.,⁷ os autores relataram condições que foram de boas a ideais para intubação endotraqueal em 89% e 100% de seus pacientes quando usaram remifentanil em doses de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ e $2 \mu\text{g kg}^{-1}$, respectivamente. Em estudo conduzido por Weber et al.,¹⁸ todas as crianças incluídas apresentaram condições de intubação aceitáveis (excelentes ou boas) com o uso de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ de remifentanil com concentração expirada de sevoflurano a 4%. Woods et al.^{19,20} obtiveram condições de intubação boas ou ideais em 80-90% dos pacientes com $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ de remifentanil. De acordo com a literatura, conseguimos condições de intubação aceitáveis (excelentes ou boas) em 96% dos pacientes do Grupo 1 e em 92% dos pacientes do Grupo 2, quando usamos $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ de remifentanil com sevoflurano a 4% sem

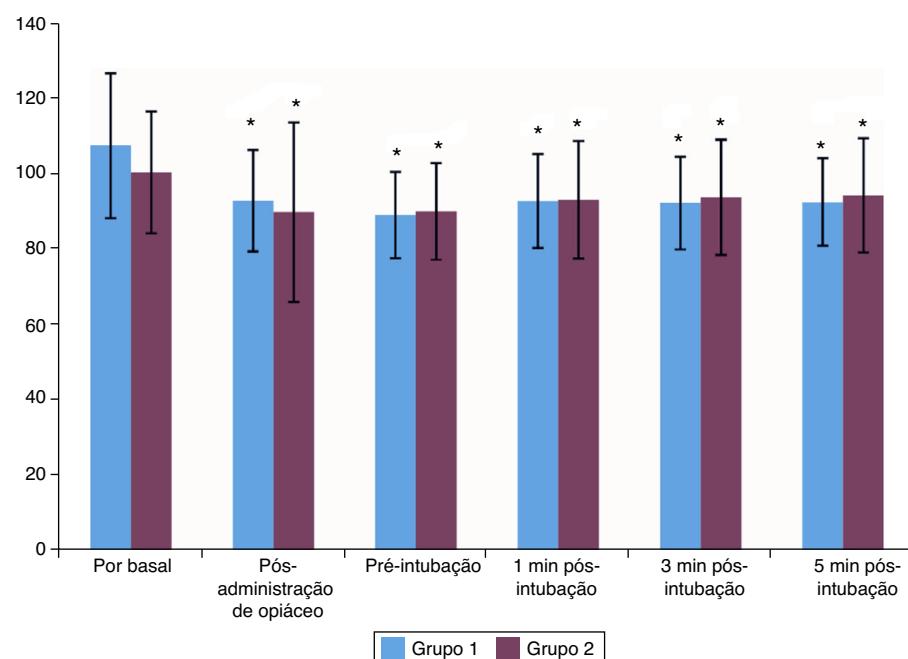


Figura 2 Média (DP) de alterações da frequência cardíaca (FC), observações: valores basais; pós-administração de opiáceos; pré-intubação; minutos 1, 3 e 5 pós-intubação. * $p=0,000$: em comparação com os valores basais.

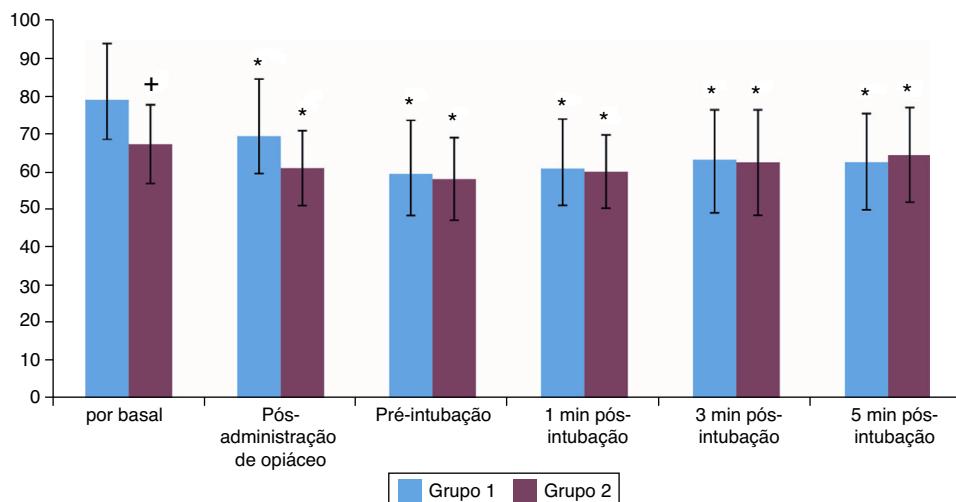


Figura 3 Média (DP) de alterações da PAM, observações: valores basais; pós-administração de opiáceos; pré-intubação; minutos 1, 3 e 5 pós-intubação. * $p=0,000$: diferenças significantes dos valores basais; + $p<0,05$: diferença significante entre os grupos.

o uso de relaxante muscular para a intubação. A entubação foi completada e bem-sucedida em todos os pacientes, sem necessidade de qualquer outra intervenção.

Há relatos de que o uso de remifentanil para intubação endotraqueal sem relaxantes musculares causa hipotensão.^{16,21} Batra et al.²¹ observaram hipotensão com a administração de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ e $3 \mu\text{g kg}^{-1}$ de remifentanil. Resultados similares foram relatados por Joo et al.⁷ com $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ de remifentanil. Porém, em ambos os estudos, os valores baixos da pressão arterial estavam dentro dos limites clinicamente aceitáveis e não exigiram tratamento. No presente estudo, de acordo com a literatura, houve hipotensão após $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ de remifentanil, mas os valores da pressão arterial estavam dentro dos limites clinicamente aceitáveis e nenhum paciente precisou de tratamento. Sabe-se que lidocaína está envolvida na supressão dos reflexos das vias aéreas. Embora vários estudos relatam melhora das condições de intubar com lidocaína,^{9,22,23} também há estudos com resultados conflitantes.^{24,25} Munholland e colaboradores²⁴ conduziram um estudo duplo-cego para comparar as condições de entubação com 2.5 mg kg^{-1} de propofol ou volume similar de solução salina isotônica após pré-tratamento com lidocaína IV e não encontraram nenhuma diferença significante entre os grupos. Resultados semelhantes foram observados em estudo conduzido por Grange et al.²⁵ que também não encontraram nenhuma diferença significante entre os efeitos do pré-tratamento com lidocaína e alfentanil nas condições de intubação orotraqueal após a indução com propofol, sem o uso de relaxantes musculares. Vários estudos também avaliaram a eficácia de lidocaína IV para suprimir os reflexos de tosse.^{26,27} Em nosso estudo, a lidocaína não proporcionou nenhum benefício adicional sobre os reflexos de tosse. Em nosso estudo, a combinação de lidocaína e remifentanil não melhorou as condições de intubação endotraqueal sem o uso de um relaxante muscular. A explicação mais plausível para a não obtenção de melhora das condições de intubação com lidocaína pode ser o fato de que as condições de intubação obtidas foram consideradas aceitáveis em até 96% dos pacientes, mesmo quando somente remifentanil foi usado.

Em conclusão, verificamos que tanto remifentanil quanto remifentanil + lidocaína sob indução com sevoflurano proporcionou condições de intubação aceitáveis em pacientes com retardamento mental submetidos à extração dentária em hambulatório, sem o uso de relaxante muscular durante a intubação. Em nossa faculdade de odontologia, a taxa de pacientes com retardamento mental é menor que a da população em geral. Assim, o número de pacientes foi limitado no presente estudo. Este estudo pode servir de exemplo para o projeto de novos estudos com um número maior de pacientes.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*. 1999;89:7-14.
- Stevens JB, Wheatley LD. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg*. 1998;86:45-9.
- Kavac L. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth*. 1996;8:63-79.
- Min SK, Kwak YL, Park SY, et al. The optimal dose of remifentanil for intubation during sevoflurane induction without neuromuscular blockade in children. *Anesthesia*. 2007;62:446-50.
- Ithnin F, Lim Y, Shah M, et al. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanil target-controlled infusion: a comparison of remifentanil EC50 for Glidescope and Macintosh. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:223-8.
- He L, Wang X, Zhang XF, et al. Effects of different doses of remifentanil on the end-tidal concentration of sevoflurane required for tracheal intubation in children. *Anesthesia*. 2009;64:850-5.
- Joo HS, Perks WJ, Belo SE. Sevoflurane with remifentanil allows rapid tracheal intubation without neuromuscular blocking agents. *Can J Anaesth*. 2001;48:646-50.

8. Sztark F, Chopin F, Bonnet A, et al. Concentration of remifentanil needed for tracheal intubation with sevoflurane at 1 MAC in adult patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:919–24.
9. Aouad MT, Sayyid SS, Zalaket MI, et al. Intravenous lidocaine as adjuvant to sevoflurane anesthesia for endotracheal intubation in children. *Anesth Analg*. 2003;96:1325–7.
10. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32:429–34.
11. Cormack RS. Cormack–Lehane classification revisited. *Br J Anaesth*. 2010;105:867–8.
12. Juvin PH, Lavaut E, Dupont H, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg*. 2003;97:595–600.
13. Helbo-Hansen S, Ravlo O, Trap-Andersen S. The influence of alfentanil on the intubating condition after priming with vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988;32:41–4.
14. Ghezzi EM, Chávez EM, Ship JA. General anesthesia protocol for the dental patient: emphasis for older adults. *Spec Care Dentist*. 2000;20:81–92.
15. Machotta A, Hoeve H. Airway management and fiberoptic tracheal intubation via the laryngeal mask in a child with Marshall–Smith syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:341–2.
16. Nakazawa K, Ikeda D, Ishikawa S, et al. A case of difficult airway due to lingual tonsillar hypertrophy in a patient with Down's syndrome. *Anesth Analg*. 2003;97:704–5.
17. Cros AM, Lopez C, Kandel T, et al. Determination of sevoflurane alveolar concentration for tracheal intubation with remifentanil, and no muscle relaxant. *Anesthesia*. 2000;55:965–9.
18. Weber F, Füssel U, Gruber M, et al. The use of remifentanil for intubation in paediatric patients during sevoflurane anaesthesia guided by Bispectral Index (BIS) monitoring. *Anesthesia*. 2003;58:749–55.
19. Woods AW, Grant S, Harten J, et al. Tracheal intubating conditions after induction with propofol, remifentanil and lignocaine. *Eur J Anaesthesiol*. 1998;16:714–8.
20. Woods A, Grant S, Davidson A. Duration of apnoea with two different intubating doses of remifentanil. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:634–7.
21. Batra YK, Al Qattan AR, Ali SS, et al. Assessment of tracheal intubating conditions in children using remifentanil and propofol without muscle relaxant. *Paediatr Anaesth*. 2004;14:452–6.
22. Warner LO, Balch DR, Davidson PJ. Is intravenous lidocaine an effective adjuvant for endotracheal intubation in children undergoing induction of anesthesia with halothane nitrous oxide? *J Clin Anesth*. 1997;9:270–4.
23. Davidson JAH, Gillespie JA. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and IV lignocaine. *Br J Anaesth*. 1993;70:163–6.
24. Mulholland D, Carlisle RJ. Intubation with propofol augmented with intravenous lignocaine. *Anesthesia*. 1991;46:312–3.
25. Grange CS, Suresh D, Meikle R, et al. Intubation with propofol: evaluation of pretreatment with alfentanil or lignocaine. *Eur J Anaesthesiol*. 1993;10:9–12.
26. Poulton TJ, James 3rd FM. Cough suppression by lidocaine. *Anesthesiology*. 1979;50:470–2.
27. Steinhaus JE, Gaskin L. A study of intravenous lidocaine as a suppressant of cough reflex. *Anesthesiology*. 1963;24:285–90.