



Agentes de indução para intubação de sequência rápida em adultos para medicina de emergência e cuidados intensivos

Raiany Fante de Freitas¹, Thayani Mion², Everton Toigo Somensi³, Stéphane Apolinário Landim da Cruz⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p4026-4036>

Artigo recebido em 08 de Agosto e publicado em 28 de Setembro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A primeira tarefa de qualquer clínico que gere um paciente agudamente instável é proteger as vias aéreas. Na maioria das circunstâncias, os médicos de emergência usam a intubação em sequência rápida (RSI) para realizar essa tarefa. O RSI incorpora um agente sedativo (ou seja, indução) de ação rápida, além de um agente bloqueador neuromuscular (ou seja, paralítico), para criar condições ideais de intubação. A seleção do agente sedativo e da dose mais apropriada para o cenário clínico é um componente importante da RSI. **Objetivo:** discutir agentes de indução de sequência rápida para intubação em emergências. **Metodologia:** Revisão de literatura a partir de bases de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, de março a maio de 2024, com descritores: "Induction agents", "Intubation" AND "Adults". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 112), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** A RSI é a administração virtualmente simultânea de um sedativo e um agente bloqueador neuromuscular para tornar um paciente rapidamente inconsciente e flácido, a fim de facilitar a intubação endotraqueal de emergência e minimizar o risco de aspiração. Os agentes de indução (sedativos) são essenciais para o desempenho da intubação de sequência rápida (RSI). Eles fornecem amnésia, respostas simpáticas contundentes e podem melhorar as condições de intubação. Os sedativos melhoram a laringoscopia em parte, complementando o relaxamento ainda incompleto fornecido pelo paralítico. No paciente com lesão na cabeça ou pressão intracraniana potencialmente elevada (ICP), a pressão de perfusão cerebral adequada deve ser mantida para evitar lesões cerebrais secundárias. Sugerimos etomidato ou cetamina para indução desses pacientes durante a RSI. Para pacientes hipotensos, etomidato ou cetamina podem ser usados. A cetamina deve ser evitada em pacientes com hipertensão (MABP >120 mmHg) ou se houver sinais de hérnia cerebral. Os benzodiazepínicos causam sedação e amnésia através de seus efeitos no complexo receptor do ácido gama amino butírico (GABA). O midazolam é o de ação mais rápida comumente usado. A cetamina é um agente anestésico dissociativo, estruturalmente semelhante à fenciclidina (PCP). É único entre os agentes sedativos, porque fornece analgesia junto com seus efeitos amnésicos e sedativos. Para indução do paciente com comprometimento cardiovascular que requer ISI, sugerimos etomidato devido à estabilidade



hemodinâmica que proporciona. Para indução do paciente em choque que requer RSI, sugerimos etomidato intravenoso (IV) de baixa dose (0,15 mg/kg) ou, alternativamente, cetamina IV (1 mg/kg). Se o etomidato for usado em um paciente com sepse e hipotensão refratária ao tratamento com ressuscitação de fluidos e um vasopressor, sugerimos que seja administrada uma dose única de glicocorticoide (por exemplo, hidrocortisona 100 mg IV). **Conclusão:** A RSI é a administração virtualmente simultânea de um sedativo e um agente bloqueador neuromuscular para tornar um paciente rapidamente inconsciente e flácido, a fim de facilitar a intubação endotraqueal de emergência e minimizar o risco de aspiração. Vários estudos confirmam a alta taxa de sucesso da RSI usando a combinação de um sedativo e um bloqueador neuromuscular.

Palavras-chave: Agentes de indução; Intubação; Emergências.

Induction Agents for Adult Rapid Sequence Intubation for Emergency Medicine and Intensive Care

ABSTRACT

Introduction: The first task of any clinician managing an acutely unstable patient is to protect the airway. In most circumstances, emergency physicians use rapid sequence intubation (RSI) to accomplish this task. The RSI incorporates a fast-acting sedative (i.e., induction) agent in addition to a neuromuscular blocking (i.e., paralytic) agent to create ideal intubation conditions. Selection of the sedative agent and dose most appropriate for the clinical scenario is an important component of RSI. **Objective:** to discuss rapid sequence induction agents for intubation in emergencies. **Methodology:** Literature review from Scielo, PubMed and VHL databases, from March to May 2024, with descriptors: "Induction agents", "Intubation" AND "Adults". Articles from 2019-2024 (total 112) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results And Discussion:** RSI is the virtually simultaneous administration of a sedative and a neuromuscular blocking agent to render a patient rapidly unconscious and flaccid to facilitate emergency endotracheal intubation and minimize the risk of aspiration. Induction agents (sedatives) are essential for the performance of rapid sequence intubation (RSI). They provide amnesia, blunt sympathetic responses and can improve intubation conditions. Sedatives improve laryngoscopy in part, complementing the still incomplete relaxation provided by the paralytic. In the patient with head injury or potentially elevated intracranial pressure (ICP), adequate cerebral perfusion pressure must be maintained to avoid secondary brain injury. We suggest etomidate or ketamine for induction of these patients during RSI. For hypotensive patients, etomidate or ketamine can be used. Ketamine should be avoided in patients with hypertension (MABP >120 mmHg) or if there are signs of brain herniation. Benzodiazepines cause sedation and amnesia through their effects on the gamma amino butyric acid (GABA) receptor complex. Midazolam is the fastest-acting drug commonly used. Ketamine is a dissociative anesthetic agent, structurally similar to phencyclidine (PCP). It is unique among sedative agents because it provides analgesia along with its amnesic and sedative effects. For induction of patients with cardiovascular compromise who require ISI, we suggest etomidate due to the hemodynamic stability it provides. For induction of the patient into shock requiring RSI, we suggest low-dose intravenous (IV) etomidate (0.15 mg/kg) or, alternatively, IV ketamine (1 mg/kg). If etomidate is used in a patient with sepsis and hypotension refractory to treatment with fluid resuscitation and a vasopressor, we suggest that a single dose of glucocorticoid (e.g., hydrocortisone



100 mg IV) be administered. **Conclusion:** RSI is the virtually simultaneous administration of a sedative and a neuromuscular blocking agent to render a patient rapidly unconscious and flaccid to facilitate emergency endotracheal intubation and minimize the risk of aspiration. Several studies confirm the high success rate of RSI using the combination of a sedative and a neuromuscular blocker.

Keywords: Induction agents; Intubation; Emergencies.

Instituição afiliada –1 -Médica, Universidade Anhembi Morumbi - Campus Mooca; 2 -Médica, Universidade de Passo Fundo - UPF; 3- Médico, Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Passo Fundo; 4- Médica, FMJ - Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte.

Autor correspondente: Raiany Fante de Freitas - cmaganhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A intubação em sequência rápida (RSI) é o padrão de cuidado no manejo de emergência das vias aéreas para intubações que não se prevê serem difíceis [1-4]. A RSI é a administração virtualmente simultânea de um sedativo e um agente bloqueador neuromuscular para tornar um paciente rapidamente inconsciente e flácido, a fim de facilitar a intubação endotraqueal de emergência e minimizar o risco de aspiração. Vários estudos confirmam a alta taxa de sucesso da RSI usando a combinação de um sedativo e um medicamento paralisante [2-4].

Os agentes de indução (sedativos) são essenciais para o desempenho da intubação de sequência rápida (RSI) [5]. Eles fornecem amnésia, respostas simpáticas embotadas e podem melhorar as condições de intubação.

Quando um agente paralisante é usado para intubação sem sedação, o paciente pode estar totalmente ciente de seu ambiente, incluindo dor, mas incapaz de responder [6-9]. Além de sua desumanidade, essa circunstância permite respostas fisiológicas potencialmente adversas à manipulação das vias aéreas, incluindo taquicardia, hipertensão e pressão intracraniana (PIC) elevada [10]. O uso de sedativos previne ou minimiza esses efeitos. Além disso, os médicos podem às vezes selecionar um agente de indução que facilite a RSI e melhore a condição subjacente do paciente. Como exemplo, a cetamina pode ser usada na asma grave para reduzir o broncoespasmo [11].

O uso de sedativos também pode melhorar a visão laringoscópica obtida durante a RSI [5,12,13]. Durante a RSI, o clínico deve realizar a laringoscopia durante a fase inicial da paralisia neuromuscular. Os sedativos melhoram a laringoscopia em parte ao suplementar o relaxamento ainda incompleto fornecido pelo paralítico. Mesmo na presença de uma dose total de bloqueio neuromuscular de um paralítico, a adição de um sedativo melhora as condições de intubação durante a RSI [5].

Ressalta-se o objetivo em discutir agentes de indução de sequência rápida para intubação em emergências.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre visão geral de agentes de indução para intubação de sequência rápida em adultos: "Induction



agents", "Intubation" AND "Adults", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre cuidados de urgência e emergência, com referências teóricas e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de março a maio de 2024, com descritores em inglês "Induction agents", "Intubation" AND "Adults" e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 112 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A intubação de sequência rápida (RSI) é o padrão de cuidado no gerenciamento de vias aéreas de emergência para intubações que não são previstas como difíceis. A RSI envolve a combinação de um sedativo e um agente paralisante para tornar-se um paciente rapidamente inconsciente e flácido, a fim de facilitar a intubação traqueal de emergência e minimizar o risco de aspiração [6]. RSI descreve um processo coordenado e sequencial de preparação, sedação e paralisia para facilitar a intubação traqueal segura e de emergência. A sedação farmacológica e a paralisia são induzidas em rápida sucessão para realizar laringoscopia e intubação traqueal de forma rápida e eficaz. Fora da sala de cirurgia, a RSI é geralmente o método preferido para intubação de emergência em pacientes com níveis variados de consciência e que se presume estarem com o estômago cheio, o que os coloca em risco de aspiração pulmonar [1].

Diferentes cenários clínicos se prestam ao uso de certos sedativos quando RSI é necessário. Sugerimos que os seguintes agentes de indução sejam usados nas circunstâncias clínicas específicas descritas abaixo [7-12].

- Lesão na cabeça ou PIC elevada – No paciente com lesão na cabeça ou pressão intracraniana (PIC) potencialmente elevada, a pressão de perfusão cerebral adequada deve ser mantida para evitar lesão cerebral secundária. Sugerimos etomidato ou cetamina para indução desses pacientes durante RSI. Para pacientes hipotensos,



etomidato ou cetamina podem ser usados. A cetamina deve ser evitada em pacientes com hipertensão (MABP >120 mmHg) ou se houver sinais de hérnia cerebral.

Se hipertensão significativa (pressão arterial média >120 mmHg) estiver presente no momento da indução, etomidato é fortemente preferível à cetamina, pois não elevará ainda mais a pressão arterial. Em pacientes normotensos ou hipotensos, favorecemos o etomidato, embora qualquer um dos agentes possa ser usado. No paciente gravemente hipotenso, uma dose reduzida (25 a 50 por cento menor que o padrão) de etomidato ou cetamina pode ser usada.

Midazolam e propofol têm sido usados em pacientes com traumatismo craniano, mas não recomendamos midazolam como um agente de indução em geral. Em pacientes com traumatismo craniano hemodinamicamente instáveis, ambos os agentes devem ser evitados devido ao risco de lesão cerebral induzida por hipotensão [5,13-18]. Se nenhum agente alternativo estiver disponível, a dose de indução de midazolam ou propofol deve ser reduzida em 50 por cento para minimizar o risco de exacerbar a hipotensão e, portanto, a lesão cerebral.

- Status epilepticus – Sugerimos que propofol ou etomidato sejam usados para indução de RSI. Etomidato pode ser usado quando o paciente manifesta comprometimento hemodinâmico. Sugerimos que cetamina não seja usada por causa de seus efeitos estimulantes. Midazolam é uma alternativa aceitável, mas deve-se tomar cuidado para administrar uma dose de indução apropriada (0,1 a 0,3 mg/kg) e para proteger contra hipotensão dependente da dose.

Propofol tem efeitos anticonvulsivantes potentes, mas pode causar hipotensão dependente da dose, então a dose para RSI deve ser calculada cuidadosamente. A dose de indução de propofol é de 1 a 2,5 mg/kg e, devido à tendência de produzir hipotensão, o medicamento é geralmente administrado mais lentamente do que outros agentes de indução (mais de 30 a 45 segundos), tornando a administração e a RSI mais complexas.

Preferimos etomidato no contexto de convulsões persistentes relacionadas a trauma neurológico agudo em pacientes com risco de hipotensão, o que agravaria a lesão cerebral secundária. O etomidato pode causar mioclonia e tem uma taxa ligeiramente maior de atividade convulsiva documentada por eletroencefalograma



(EEG) em comparação com outros medicamentos [20-25]. No entanto, tem ação curta e pode ser usado com segurança para RSI em status epilepticus [28], seguido de um sedativo com efeitos anticonvulsivantes, como propofol ou um benzodiazepínico, para manter a sedação.

Midazolam pode ser usado para indução, mas deve-se ter cuidado ao usar doses apropriadas para RSI (0,2 a 0,3 mg/kg em bolus intravenoso [IV]), levar em conta seu início mais lento e ter cuidado com a hipotensão dependente da dose [25,22]. Embora faltem evidências, sugerimos que a cetamina não seja usada neste cenário devido aos seus efeitos estimulantes.

- Broncoespasmo grave – Para pacientes hemodinamicamente estáveis com broncoespasmo grave que requerem intubação, sugerimos que cetamina ou propofol sejam usados para indução, devido às suas propriedades broncodilatadoras [23,18]. Etomidato é uma alternativa aceitável. Em pacientes hipotensos, preferimos cetamina ou etomidato. Nenhum desses agentes causa liberação de histamina.

- Comprometimento cardiovascular – Sugerimos etomidato para indução do paciente com doença cardiovascular significativa que requer RSI [17,18,20]. A estabilidade hemodinâmica que ele fornece e a ausência de hipertensão induzida o tornam preferível a outros sedativos. Em pacientes com doença arterial coronária ou suspeita de dissecação aórtica, sugerimos administrar fentanil (3 mcg/kg) como um agente de pré-tratamento para mitigar a liberação de catecolamina associada à laringoscopia e intubação

- Choque – Para indução do paciente em choque que requer RSI, sugerimos etomidato intravenoso (IV) em baixa dose (0,15 mg/kg) ou, alternativamente, cetamina IV (1 mg/kg). Se etomidato for usado em um paciente com sepse e hipotensão refratária ao tratamento com ressuscitação de fluidos e um vasopressor, sugerimos que uma dose única de glicocorticoide (por exemplo, hidrocortisona 100 mg IV) seja administrada

O etomidato é um agente sedativo-hipnótico derivado do imidazol, frequentemente usado para RSI. O etomidato atua diretamente no complexo receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA), bloqueando a neuroexcitação e produzindo anestesia. Para RSI, o etomidato é administrado por injeção intravenosa (IV) em uma dose de 0,3 mg/kg, com um tempo para efeito de 15 a 45 segundos e uma duração de



ação de 3 a 12 minutos [14]. É o mais hemodinamicamente neutro dos agentes sedativos usados para RSI e não estimula a liberação de histamina [15-21].

O etomidato não fornece efeito analgésico, portanto, não atenua a estimulação nociva das vias aéreas superiores durante a laringoscopia e a intubação. Para pacientes nos quais isso é uma preocupação (por exemplo, pacientes com doença cardiovascular ou pressão intracraniana elevada), um analgésico opioide, como o fentanil , é frequentemente administrado durante a fase de pré-tratamento da RSI [22].

A cetamina é um agente anestésico dissociativo, estruturalmente similar à fenciclidina (PCP). É única entre os agentes sedativos, pois fornece analgesia junto com seus efeitos amnésicos e sedativos. A cetamina é administrada IV em doses de 1 a 2 mg/kg, com um tempo para efeito de 45 a 60 segundos e uma duração de ação de 10 a 20 minutos.

A cetamina atua em muitos receptores, causando uma série de efeitos. O mecanismo primário de ação é o antagonismo não competitivo do glutamato no complexo receptor-canal catiônico N-metil-D-aspartato (NMDA), causando neuroinibição e anestesia. Ela excita os receptores opioides dentro do córtex insular, putâmen e tálamo, produzindo analgesia [15,16]. Ela estimula os receptores de catecolaminas e a liberação de catecolaminas, levando a aumentos na frequência cardíaca, contratilidade, pressão arterial média e fluxo sanguíneo cerebral [15,17-19]. A cetamina diminui a produção de óxido nítrico vascular, diminuindo seu efeito vasodilatador [20], e inibe os receptores nicotínicos de acetilcolina [21].

- Intubação “acordado” – Para indução da maioria dos pacientes com condições que impedem o uso de paráliticos nos quais um “olhar acordado” é necessário para a intubação, sugerimos cetamina. A cetamina pode não ser apropriada quando esses pacientes têm doença cardiovascular ou hipertensão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os agentes de indução utilizados para intubação de sequência rápida em adultos são: etomidato: um dos sedativos mais utilizados, pois tem uma ação rápida e mantém a estabilidade hemodinâmica, propofol: tem uma dose de 1,5 a 3 mg/kg, e não há contra-indicação absoluta, mas pode produzir hipotensão, quetamina, midazolam e

tiopental. Para a pré-indução, podem ser utilizadas drogas como o fentanil ou a lidocaína, que têm o objetivo de suprimir a resposta adrenérgica causada pela laringoscopia. A escolha do hipnótico deve ser baseada no estado físico do paciente, no seu perfil farmacocinético, e na possibilidade de causar instabilidade hemodinâmica ou outros efeitos colaterais. A RSI é a administração virtualmente simultânea de um sedativo e um agente bloqueador neuromuscular para tornar-se um paciente rapidamente inconsciente e flácido, a fim de facilitar a intubação endotraqueal de emergência e minimizar o risco de aspiração. Vários estudos confirmam a alta taxa de sucesso da RSI usando a combinação de um sedativo e um bloqueador neuromuscular.

REFERÊNCIAS

1. Li J, Murphy-Lavoie H, Bugas C, et al. Complicações da intubação de emergência com e sem paralisia. *Am J Emerg Med* 1999; 17:141.
2. Sagarin MJ, Chiang V, Sakles JC, et al. Intubação de sequência rápida para gerenciamento de vias aéreas de emergência pediátrica. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18:417.
3. Sakles JC, Laurin EG, Rantapaa AA, Panacek EA. Gerenciamento de vias aéreas no departamento de emergência: um estudo de um ano de 610 intubações traqueais. *Ann Emerg Med* 1998; 31:325.
4. Tayal VS, Riggs RW, Marx JA, et al. Intubação de sequência rápida em uma residência em medicina de emergência: taxa de sucesso e eventos adversos durante um período de dois anos. *Acad Emerg Med* 1999; 6:31.
5. Sivilotti ML, Filbin MR, Murray HE, et al. O agente sedativo facilita a intubação de sequência rápida de emergência? *Acad Emerg Med* 2003; 10:612.
6. Ballard N, Robley L, Barrett D, et al. Lembranças de pacientes sobre paralisia terapêutica na unidade de terapia intensiva. *Am J Crit Care* 2006; 15:86.
7. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I I. Recall após tratamento intensivo pediátrico. *Paediatr Anaesth* 2000; 10:703.
8. Topulos GP, Lansing RW, Banzett RB. A experiência de bloqueio neuromuscular completo em humanos acordados. *J Clin Anesth* 1993; 5:369.
9. Wagner BK, Zavotsky KE, Sweeney JB, et al. Memória de paciente com paralisia terapêutica em uma unidade de tratamento intensivo cirúrgico. *Farmacoterapia* 1998; 18:358.
10. Sivilotti ML, Ducharme J. Estudo randomizado, duplo-cego sobre sedativos e hemodinâmica durante intubação de sequência rápida no departamento de emergência: The SHRED Study. *Ann Emerg Med* 1998; 31:313.
11. Denmark TK, Crane HA, Brown L. Ketamina para evitar ventilação mecânica em asma pediátrica grave. *J Emerg Med* 2006; 30:163.
12. El-Orbany MI, Wafai Y, Joseph NJ, Salem MR. A escolha do fármaco de indução intravenosa afeta as condições de intubação após um bloqueador neuromuscular de início rápido? *J Clin Anesth* 2003; 15:9.
13. Skinner HJ, Biswas A, Mahajan RP. Avaliação das condições de intubação com rocurônio e propofol ou etomidato para indução de sequência rápida. *Anesthesia* 1998; 53:702.
14. Bergen JM, Smith DC. Uma revisão de etomidato para intubação de sequência rápida no departamento de emergência. *J Emerg Med* 1997; 15:221.
15. Benson M, Junger A, Fuchs C, et al. Uso de um sistema de gerenciamento de informações de anestesia (AIMS) para avaliar os efeitos fisiológicos de agentes hipnóticos usados para induzir anestesia. *J Clin Monit Comput* 2000; 16:183.
16. Fuchs-Buder T, Sparr HJ, Ziegenfuss T. Tiopental ou etomidato para indução de sequência rápida com rocurônio. *Br J Anaesth* 1998; 80:504.
17. Guldner G, Schultz J, Sexton P, et al. Etomidato para intubação de sequência rápida em crianças pequenas: efeitos hemodinâmicos e eventos adversos. *Acad Emerg Med* 2003; 10:134.



18. Jellish WS, Riche H, Salord F, et al. Indução anestésica baseada em etomidato e tiopental: comparações entre diferentes níveis titulados de depressão cortical eletrofisiológica e resposta à laringoscopia. *J Clin Anesth* 1997; 9:36.
19. Sokolove PE, Price DD, Okada P. A segurança do etomidato para intubação de sequência rápida de emergência de pacientes pediátricos. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16:18.
20. Zed PJ, Abu-Laban RB, Harrison DW. Condições de intubação e efeitos hemodinâmicos do etomidato para intubação de sequência rápida no departamento de emergência: um estudo de coorte observacional. *Acad Emerg Med* 2006; 13:378.
21. Oglesby AJ. O etomidato deve ser o agente de indução de escolha para intubação de sequência rápida no departamento de emergência? *Emerg Med J* 2004; 21:655.
22. Schneider, RE, Caro, DA. Agentes de pré-tratamento. Em: *Manual of Emergency Airway Management*, Walls, RM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia 2004. p.185.
23. Eames WO, Rooke GA, Wu RS, Bishop MJ. Comparação dos efeitos de etomidato, propofol e tiopental na resistência respiratória após intubação traqueal. *Anesthesiology* 1996; 84:1307.
24. Kox WJ, von Heymann C, Heinze J, et al. Mapeamento eletroencefalográfico durante a prática clínica de rotina: excitação cortical durante a intubação traqueal? *Anesth Analg* 2006; 102:825.
25. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, et al. Efeitos excitatórios e correlação eletroencefalográfica de etomidato, tiopental, metoexital e propofol. *Anesth Analg* 1993; 77:1008.
26. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, et al. Insuficiência adrenal na sepse meningocócica: níveis de cortisol biodisponível e impacto dos níveis de interleucina-6 e intubação com etomidato na função adrenal e mortalidade. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5110.
27. Payen JF, Dupuis C, Trouve-Buisson T, et al. Corticosteroide após etomidato em pacientes gravemente enfermos: um ensaio clínico randomizado e controlado. *Crit Care Med* 2012; 40:29.
28. Blumer JL. Farmacologia clínica do midazolam em lactentes e crianças. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:37.