

Estudo Comparativo entre Duas Técnicas de Bloqueio do Plexo Braquial pela Via Perivascular Subclávia *

João Lopes Vieira, TSA¹, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA², Antônio Carlos A. Brandão, TSA³

RESUMO

Vieira JL, Vianna PTG, Brandão ACA - Estudo Comparativo entre Duas Técnicas de Bloqueio do Plexo Braquial pela Via Perivascular Subclávia

Justificativa e Objetivos - Na busca de uma Técnica Perivascular Subclávia para o bloqueio do plexo braquial que não necessite de parestesia e evite um possível pneumotórax foram avaliadas duas delas: a Perivascular Subclávia descrita por Winnie e outra técnica, também Perivascular Subclávia, descrita pelo autor.

Método - Participaram do estudo 60 pacientes de ambos os sexos, estado físico ASA I e II, com idades entre 20 e 50 anos, programados para cirurgias ortopédicas de membros superiores, divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo G1 - bloqueio do plexo braquial pela técnica perivascular subclávia descrita por Winnie; e Grupo G2 - bloqueio do plexo braquial pela técnica perivascular subclávia descrita pelo autor. O pré-anestésico constou de midazolam ($0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$) por via muscular 30 minutos antes do bloqueio. Cinco minutos antes do bloqueio foi feito fentanil ($50 \mu\text{g}$) por via venosa. O anestésico local empregado foi a bupivacaína a $0,375\%$ ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$), com epinefrina. Foram avaliadas e comparadas a latência e a duração da analgesia e do bloqueio motor.

Resultados - Os bloqueios sensitivo e motor se instalaram mais rapidamente no Grupo G2, sendo os dados estatisticamente significativos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à duração do bloqueio sensitivo, duração do bloqueio motor e duração da analgesia pós-operatória. Não houve complicações no per-operatório em ambos os grupos. No pós-operatório, uma paciente do Grupo G1 referiu dor em fisgadas no ombro e braço do mesmo lado do bloqueio durante sete dias.

Conclusões - A qualidade dos bloqueios sensitivo e motor é idêntica para as duas técnicas. Entretanto, com a técnica descrita pelo autor o tempo de latência dos bloqueios sensitivo e motor é bem menor e ainda apresenta a vantagem de não ser necessário a pesquisa de parestesia.

UNITERMOS - ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: plexo braquial

SUMMARY

Vieira JL, Vianna PTG, Brandão ACA - Comparative Study between Two Brachial Plexus Blockade Techniques Using the Subclavian Perivascular Route

Background and Objectives - In the search for a Subclavian Perivascular approach for brachial plexus blockade without the need for paresthesia and avoiding a possible pneumothorax, two techniques were evaluated: subclavian perivascular technique described by Winnie, and another subclavian perivascular technique, described by the author.

Methods - Participated in this study 60 patients of both genders, physical status ASA I and II, aged 20 to 50 years, undergoing orthopedic surgery of upper limbs, who were randomly divided in two groups: G1 - Brachial plexus blockade using subclavian perivascular technique described by Winnie and G2 - brachial plexus blockade using subclavian perivascular technique described by the author. Patients were premedicated with intramuscular 0.08 mg.kg^{-1} midazolam 30 minutes before blockade. Intravenous fentanyl ($50 \mu\text{g}$) was administered 5 minutes before blockade. Local anesthetic drug was 0.375% bupivacaine (2.5 mg.kg^{-1}) with epinephrine. Analgesia and motor block onset and duration were evaluated.

Results - Sensory and motor blocks had faster onset in G2, with statistically significant differences. There were no statistically significant differences between groups as to: sensory block, motor block and postoperative analgesia duration. There were no intraoperative complications in both groups. There has been one postoperative complication in G1: one female patient has referred sharp twinges in shoulder and arm at blockade side for 7 days.

Conclusions - Sensory and motor block quality is identical for both techniques. However, with the technique described by the author, sensory and motor block onset is significantly shorter, with the additional benefit of avoiding paresthesia search.

KEYWORDS - ANESTHETICS, Local: bupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: brachial plexus blockade

A Técnica Perivascular Subclávia descrita por Winnie (TPS-W) é um procedimento que exige parestesia dos nervos do plexo braquial. Assim, durante sua realização pode ocorrer lesão de algumas fibras nervosas e, dependendo do tamanho e do tipo de agulha utilizado e da forma como é executado o procedimento, poderão ocorrer graves lesões dos três troncos do plexo braquial. Além disso, quando não realizada corretamente a técnica perivascular de Winnie pode acarretar punção pleural seguida de pneumotórax¹⁻⁴.

Uma nova técnica perivascular subclávia foi descrita e vem sendo utilizada pelo autor há onze anos⁵. Foi idealizada com base anatômica, com o mesmo conceito da bainha que envolve o plexo braquial e com a finalidade de evitar lesões neu-rais e pneumotórax. Tem como principal ponto de referência a primeira costela, entre as inserções dos músculos esca-

* Trabalho realizado no CET/SBA do Instituto Penido Burnier, Campinas, SP
1. Co-responsável do CET/SBA do Instituto Penido Burnier, Doutorado pela Faculdade de Medicina de Botucatu, FMB - UNESP
2. Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, FMB - UNESP
3. Professor Assistente de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas de Pouso Alegre, MG (FCMPA); Instrutor do CET/SBA da FCMPA; Mestrado em Anestesiologia pela FMB - UNESP

Apresentado em 08 de julho de 1999
Aceito para publicação em 23 de dezembro de 1999

Correspondência para Dr. João Lopes Vieira
Rua Sir Alexander Fleming, 33
13092-340 Campinas - SP

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

nos, e como a agulha deverá sempre tocar a costela, a realização desta técnica não necessita que se estimule o nervo (parestesia), evitando assim o risco de lesão das fibras do plexo braquial bem como a possibilidade da ocorrência de pneumotórax⁶⁻⁷.

O objetivo deste estudo foi comparar os resultados do bloqueio do plexo braquial perivascular subclávia pelas duas técnicas, analisando os seguintes parâmetros: a) instalação dos bloqueios sensitivo e motor; b) duração dos bloqueio motor e sensitivo; c) a analgesia no pós-operatória; d) a necessidade de pesquisar parestesia ou não; e) as complicações no per-operatório e no pós-operatório imediato.

MÉTODOS

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Clínica e Hospital do Instituto Penido Burnier - Campinas - SP. Participaram deste estudo 60 pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA I e II, com idades entre 20 e 50 anos, selecionados para cirurgias eletivas de membro superior sob bloqueio do plexo braquial. Foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 30.

A medicação pré-anestésica constou de midazolam (0,08 mg.kg⁻¹) por via muscular, 30 minutos antes do início da anestesia. Na sala de cirurgia, em todos os pacientes, foi instalada venóclise com solução glico-fisiológica (500 ml). A monitorização constou de cardioscopia na derivação D_{II}, oxímetro de pulso e pressão arterial por método não invasivo. Cinco minutos antes de se iniciar o bloqueio do plexo braquial os pacientes receberam fentanil (50 µg) por via venosa. A inclusão de cada paciente em seu grupo foi feita aleatoriamente por sorteio, previamente à realização da técnica.

No Grupo 1 - (n = 30) foi realizada a Técnica Perivascular Subclávia de Winnie⁴ e, no Grupo 2 - (n = 30) a Técnica Perivascular Subclávia descrita pelo autor⁷.

Descrição das Técnicas e Solução Anestésica Empregada

Para a realização da Técnica Perivascular Subclávia de Winnie (Grupo 1) os pacientes são colocados em decúbito dorsal com a cabeça levemente voltada para o lado oposto. Os pontos de referência para o bloqueio são a cartilagem cricóide, o músculo esternocleidomastoideo, os músculos escaleno anterior e médio e a fenda interescalênica. Solicita-se ao paciente que toque a rótula do joelho com a mão do mesmo lado do bloqueio, para que a clavícula desça e a musculatura fique relaxada para facilitar a palpação. A seguir, o dedo indicador é colocado por trás do músculo esternocleidomastoideo na direção da cartilagem cricóide (apófise transversa de C-6). Neste ponto o dedo indicador ficará anteriormente ao músculo escaleno anterior. Coloca-se o dedo explorador lateralmente no ventre do escaleno anterior até que se encontre a fenda interescalênica. Identificada, introduz-se uma agulha de 3,35 cm, calibre 22, bisel curto, anteriormente ao dedo, fazendo-a avançar em sentido caudal, mas não medial e nem dorsal. Durante a introdução da agulha seu canhão deve permanecer em contato com a pele do pescoço. Lem-

brar que os troncos do plexo braquial se encontram mais próximo do escaleno médio. Introduzindo-se lentamente a agulha de bisel curto pode-se sentir o clique da aponeurose e, logo após obtém-se parestesia e a informação de sua distribuição para qualquer parte do membro superior abaixo do ombro. Aspirara-se nos quatro quadrantes e, em caso negativo de punção vascular, injeta-se rápida e continuamente 2 a 3 ml de solução anestésica. Este procedimento provoca uma *parestesia de pressão*, que se constitui numa prova de que a agulha está corretamente posicionada no espaço perivascular. Caso o paciente refira dor lancinante ou muito intensa, deve-se à posição da agulha. A seguir, injeta-se a solução anestésica.

Para a realização descrita pelo autor (Grupo 2) os pacientes são colocados em decúbito dorsal com um pequeno travesseiro debaixo da parte alta do tórax para tornar a primeira costela mais acessível à palpação. Os pacientes são colocados com a cabeça levemente voltada para o lado oposto ao do bloqueio. Os pontos de referência para localização da fenda interescalênica são os mesmos da TPS-W. Em seguida desloca-se posteriormente o dedo indicador, acompanhando o músculo escaleno médio, até sentir a primeira costela, entre a artéria subclávia e a inserção do músculo escaleno médio na costela. Comprime-se a pele e os tecidos subjacentes contra a primeira costela; uma agulha 25 x 8 de bisel curto é introduzida imediatamente atrás da veia jugular externa e orientada para tocar a primeira costela na anteriormente ao dedo indicador que a palpa. Somente quando a agulha tocar a primeira costela é que se retira o dedo indicador. Em seguida, recua-se a agulha aproximadamente 2 mm e aspira-se nos quatro quadrantes para verificar se houve punção vascular. Em caso negativo, injeta-se a solução anestésica.

A solução anestésica foi preparada da seguinte maneira: a cada 7,5 ml de bupivacaína a 0,5% com epinefrina a 1:200.000 acrescentavam-se 2,5 ml de água bidestilada, obtendo-se bupivacaína a 0,375% com epinefrina a 1:266.666. Considerou-se como início da anestesia o momento em que se terminou de injetar o volume de anestésico dentro da bainha. O final dos atributos estudados também foi anotado com a finalidade de calcular sua duração.

Parâmetros Estudados

Foram anotados os tempos necessários para o bloqueio motor completo do ombro (inabilidade para a abdução do ombro), do cotovelo (inabilidade completa para flexão e extensão do antebraço sobre o braço), do punho (inabilidade para flexão e extensão da mão sobre o antebraço) e dos dedos da mão (inabilidade para flexão e extensão dos dedos da mão), segundo os critérios anotados na tabela II.

Foram anotados também os tempos necessários para instalação do bloqueio sensitivo completo, pesquisado subjetivamente pelo aparecimento de dormência e confirmando pela picada de uma agulha no ombro e nos dedos da mão nas áreas dos nervos mediano, radial e ulnar, segundo critérios descritos na tabela II.

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DUAS TÉCNICAS DE BLOQUEIO DO PLEXO BRAQUIAL PELA VIA PERIVASCULAR SUBCLÁVIA

Foram anotadas a duração do bloqueio motor, sensitivo e da analgesia.

As intercorrências no per-operatório e no pós-operatório imediato foram anotadas. Todos os bloqueios foram realizados pelo autor.

Análise Estatística

Para a análise estatística foram utilizados os seguintes métodos: Teste *t* para Dois Grupos Independentes - usado para análise da idade, peso, altura; Teste do χ^2 - para estado físico ASA; Prova Não Paramétrica de Mann-Whitney - Para Duas Amostras Independentes. O nível de significância adotado foi de 0,05.

RESULTADOS

Os dados antropométricos dos dois grupos: idade, peso e altura, bem como o sexo e estado físico, estão apresentados na tabela I. O tratamento estatístico para esses dados mostrou que não houve diferença significativa entre as médias dos dois grupos (G1 = G2) (Tabela I). Quanto à distribuição de sexo o tratamento estatístico mostrou não existir diferença significativa entre os dois grupos (G1 = G2). Quanto ao estado físico o tratamento estatístico mostrou também não existir diferença significativa entre os dois grupos (G1 = G2) (Tabela I).

Tabela I - Dados Antropométricos e Distribuição do Sexo e Estado Físico

	Idade * (anos)	Peso * (kg)	Altura * (cm)	Sexo M : F	ASA I : II
Grupo 1 (n=30)	35,4 ± 15,0	68,8 ± 11,1	167,0 ± 9,3	16 : 14	22 : 8
Grupo 2 (n=30)	31,4 ± 12,6	64,7 ± 10,3	168,0 ± 9,1	15 : 15	26 : 4

* Dados expressos pela Média ± DP
Estatística: t = 1,080 t = 1,499 t = 0,70 t = 1,08 χ^2 = 1,67
Valor de p > 0,25 > 0,10 > 0,25 > 0,25 > 0,20

Tabela II - Classificação em Escore (1 a 5), Segundo o Tempo, em Minutos, para Completar o Bloqueio Motor e Sensitivo

Escore	Classificação	Tempo (minutos)
1	Excelente	0 - 10
2	Muito bom	11 - 20
3	Bom	21 - 30
4	Regular	31 - 40
5	Insuficiente	≥ 41

A avaliação do bloqueio motor completo (BMC), no ombro, mostrou tendência de igualdade (z=1,748; p=0,08) (G1 ≥ G2); no cotovelo (z=2,07; p=0,0384) (G1 > G2); no punho (z=2,79; p = 0,0052) (G1 > G2); e nos dedos da mão (z=4,03; p=0,001) (G1 > G2). A latência do BMC foi muito maior no Grupo G1 do que no Grupo G2.

A latência do bloqueio sensitivo completo (BSC) foi muito maior no Grupo G1 do que no Grupo G2, no ombro (Tabela III) nas mãos e nas áreas dos nervos mediano (Tabela IV), radial (Tabela V) e ulnar (Tabela VI).

Tabela III - Bloqueio Sensitivo Completo do Ombro

Escore	Grupo G1	Grupo G2
(00 - 10 min) = 1	22	28
(11 - 20 min) = 2	5	2
(21 - 30 min) = 3	1	0
(31 - 40 min) = 4	0	0
(> 40 min) = 5	2	0

Estatística: z = 2,12; p = 0,034; Comentário: G1 > G2

Tabela IV - Bloqueio Sensitivo Completo do Nervo Mediano

Escore	Grupo G1	Grupo G2
(00 - 10 min) = 1	12	19
(11 - 20 min) = 2	7	6
(21 - 30 min) = 3	3	3
(31 - 40 min) = 4	2	0
(> 40 min) = 5	6	2

Estatística: z = 2,05; p = 0,04; Comentário: G1 > G2

Tabela V - Bloqueio Sensitivo Completo do Nervo Radial

Escore	Grupo G1	Grupo G2
(00 - 10 min) = 1	7	18
11 - 20 min) = 2	7	9
(21 - 30 min) = 3	6	1
(31 - 40 min) = 4	1	0
(> 40 min) = 5	9	2

Estatística: z = 4,20; p < 0,001; Comentário: G1 > G2

Tabela VI - Bloqueio Sensitivo Completo do Nervo Ulnar

Escore	Grupo G1	Grupo G2
(00 - 10 min) = 1	22	28
(11 - 20 min) = 2	5	2
(21 - 30 min) = 3	1	0
(31 - 40 min) = 4	0	0
(> 40 min) = 5	2	0

Estatística: z = 2,12; p = 0,034; Comentário: G1 > G2

Quanto ao tempo de duração do bloqueio motor (TDBM) e ao tempo de duração do bloqueio sensitivo (TDBS) não houve diferença significativa entre os grupos (G1 = G2) (p > 0,05).

Quanto ao tempo duração da analgesia (TDA) no pós-operatório, o tratamento estatístico mostrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos (G1 = G2) (p > 0,05).

As intercorrências durante o per-operatório se restringiram às falhas do bloqueio do plexo braquial ou dos nervos mediano, radial e ulnar que, nesses casos, foi complementado por um bloqueio pela Via Perivascular Axilar ou pelo bloqueio do nervo periférico onde ocorreu a falha, realizado no cotovelo. A complementação só foi feita depois de passados mais de 40 minutos da injeção inicial, ou seja, depois de realizadas as leituras dos tempos do bloqueio motor e sensitivo.

No pós-operatório imediato houve um caso de náuseas e vômitos no Grupo G1 e uma paciente que referiu *dor em fisgadas* no ombro e braço do mesmo lado do bloqueio durante sete dias.

DISCUSSÃO

O número de pacientes mostrou-se suficiente para esta pesquisa. Quanto aos dados antropométricos, sexo e estado físico os dois grupos foram iguais, sendo comparáveis para a pesquisa.

A bupivacaína possui um tempo de latência maior do que o da lidocaína⁸, e sua diluição para 0,375% aumentou-a ainda mais, o que permitiu obter, com maior precisão, as medidas dos tempos do bloqueio motor e sensitivo completos ao longo do membro superior. Se a concentração do anestésico local fosse maior, com latência menor, teria sido impossível realizar essas medidas.

Os bloqueios motor e sensitivo completos, nos dois grupos, ocorreram na seguinte ordem: primeiro no ombro, depois no cotovelo, depois no punho e finalmente nos dedos da mão.

O bloqueio motor completo no ombro sempre foi o primeiro a se instalar em ambos os grupos, o que está de acordo com a teoria de Winnie⁴. Era de se esperar que no Grupo G1 a latência fosse menor, devido ao uso da parestesia. No entanto, a latência para o bloqueio motor completo foi maior no grupo G1 que no Grupo G2, com tendência para serem iguais. Este fato também pode ser explicado pela teoria de Winnie⁴.

A latência do bloqueio motor completo no cotovelo, no punho, e nos dedos da mão, foi mais curta no Grupo G2 do que no Grupo G1. A latência do bloqueio sensitivo completo no ombro e nos dedos da mão (nas áreas dos nervos radial, mediano e ulnar) é maior no Grupo G1 do que no Grupo G2. É provável que essa diferença entre as duas técnicas seja explicada pelo local onde o anestésico é injetado. Talvez um detalhado estudo anatômico da bainha e suas traves e tecido adiposo que separa os troncos do plexo braquial possa esclarecer essa grande diferença na latência, quando se usa uma solução anestésica mais diluída.

Os tempos de duração do bloqueio motor, do bloqueio sensitivo e da analgesia foram iguais para os dois grupos, o que mostra, indiretamente, que o volume de anestésico local, sua massa e concentração foram uniformes e de acordo com o peso para todos os pacientes dos dois grupos. Vem, ainda, confirmar a validade do uso da tabela montada em uma planilha eletrônica que continha previamente os cálculos do volume de anestésico a ser injetado, de acordo com o peso do paciente.

As intercorrências no período per-operatório se restringiram às falhas de bloqueio do plexo braquial dentro dos primeiros 40 minutos, que já eram esperadas, devido à diluição do anestésico local para 0,375%. Além disso, foram consideradas como falhas porque os bloqueios não se completaram dentro dos 40 minutos, tempo estipulado no presente trabalho, mas certamente em todos os casos ocorreriam diferenças do bloqueio com um maior tempo de espera. A ausência de complicação durante a realização dos bloqueios se deveu ao grande cuidado dado aos detalhes: anatomia da região, reconhecimento da

anatomia no ser vivo e rigorosa obediência aos detalhes de realização de cada técnica, como mandam os autores^{4,6,7}.

As complicações no pós-operatório no Grupo G1 foram passageiras e não tiveram maiores consequências. Com o uso da bupivacaína a 0,375% a anestesia se instalou mais lentamente e foi possível a comparação entre os dois grupos.

A qualidade dos bloqueios sensitivo e motor é praticamente idêntica para as duas técnicas. Entretanto, na técnica do autor o tempo de latência dos bloqueios sensitivo e motor é bem menor e apresenta a vantagem de não ser necessário a pesquisa de parestesia para obter-se resultado satisfatório.

RESUMEN

Vieira JL, Vianna PTG, Brandão ACA - Estudio Comparativo entre Dos Técnicas de Bloqueo del Plexo Braquial por Vía Perivascular Subclavia

Justificativa y Objetivos - En la búsqueda de una Técnica Perivascular Subclavia para el bloqueo del plexo braquial que no necesite de parestesia y evite un posible pneumotórax, fueron evaluadas dos de ellas: la Perivascular Subclavia descrita por Winnie y otra técnica también Perivascular Subclavia descrita por el autor.

Método - Participaron del estudio 60 pacientes de ambos sexos, estado físico ASA I y II, con edades entre 20 y 50 años, divididos aleatoriamente en dos grupos: Grupo G1 - bloqueo del plexo braquial por la técnica perivascular subclavia descrita por Winnie; y Grupo G2 - bloqueo del plexo braquial por la técnica perivascular subclavia descrita por el autor. El pré-anestésico consistió de midazolam (0,08 mg.kg⁻¹) por vía muscular 30 minutos antes del bloqueo. Cinco minutos antes del bloqueo fue hecho fentanil (50 µg) por vía venosa. El anestésico local empleado fue la bupivacaína a 0,375% (2,5 mg.kg⁻¹), con epinefrina. La latencia y la duración de la analgesia y del bloqueo motor fueron evaluadas y comparadas.

Resultados - Los bloqueos sensitivo y motor se instalaron más rápidamente en el Grupo G2, siendo los datos estadísticamente significativos. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en lo que se refiere a la duración del bloqueo sensitivo, duración del bloqueo motor y duración de la analgesia pós-operatoria. No hubo complicaciones en el per-operatorio en ambos grupos. En el pós-operatorio, una paciente del Grupo G1 contó que sintió dolor y punzadas en el hombro y brazo del mismo lado del bloqueo, durante siete días.

Conclusiones - La calidad de los bloqueos sensitivo y motor es idéntica para las dos técnicas. Entre tanto, con la técnica descrita por el autor, el tiempo de latencia de los bloqueos sensitivo y motor es bien menor e incluso, presenta la ventaja de no ser necesaria la pesquisa de parestesia.

REFERÊNCIAS

01. Winnie AP, Collins VJ - The subclavian perivascular technic of brachial plexus anesthesia. *Anesthesiology*, 1964;25:353-63.
02. Winnie AP - Brachial plexus block (Continuous). *Anesthesiology*, 1969;31:195-196.
03. Winnie AP - Conceito de "espaço perivascular" e seu significado na anestesia do plexo braquial. *Rev Bras Anestesiologia*, 1973;23:265-285.

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DUAS TÉCNICAS DE BLOQUEIO DO
PLEXO BRAQUIAL PELA VIA PERIVASCULAR SUBCLÁVIA

04. Winnie AP - Anestesia de Plexos - Técnicas Perivasculares de Bloqueo del Plexo Braquial. Barcelona, Salvat Editores, 1987; 68-116.
05. Vieira JL - Estudo comparativo entre duas técnicas de bloqueio do plexo braquial: técnica perivascular subclávia de Winnie e técnica perivascular subclávia de Vieira. Tese de Doutorado apresentada no Curso de Pós Graduação de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, SP, UNESP, 1998;1-113.
06. Vieira JL - Bloqueio do plexo braquial. Rev Bras Anesthesiol, 1988; 38(Supl 8):77-84.
07. Vieira JL - Bloqueio do plexo braquial. Rev Bras Anesthesiol, 1995; 45(Supl 20):106-115.
08. Catterall W, Mackie K - Anestésicos Locais, em: Hardman JG, Molinoff PB, Ruddon RW et al - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9ª Ed, Rio de Janeiro, MacGraw-Hill Interamericana Editores, 1996;243-255.