

PREPARO INTESTINAL PELA INGESTÃO DE MANITOL A 10% (*)

ANGELITA HABR-GAMA (**)
JOAQUIM JOSÉ GAMA-RODRIGUES (**)
MAGALY GEMIO TEIXEIRA (***)
PAULO R. ARRUDA ALVES (***)
TEREZA CRISTINA M. VENTURA (****)
ALINA GUIMARÃES QUINTANILHA (****)
MILTON GLEZER (*****)
ARTHUR KATZ (*****)

RESUMO

Os autores relatam sua experiência no preparo de cólon pelo uso de manitol a 10% associado à cloranfenicol e gentamicina por via parenteral. Foram estudados 104 pacientes e pelas vantagens observadas em relação ao preparo convencional, os autores concluem que é um método que pode ser adotado como um meio eficaz de preparo do cólon. Por provocar uma diarreia osmótica, o esvaziamento intestinal é bom, tendo os autores obtido resultados excelente e bom em mais de 90% dos casos; os efeitos colaterais são discretos desde que o preparo seja bem indicado e bem conduzido e a tolerância pelos doentes é melhor que com o método clássico.

INTRODUÇÃO

A flora colônica normal representa um perigo em potencial para o aparecimento de complicação infecciosa em qualquer procedimento que envolva a abertura da luz do cólon. Muitos fatores influenciam a incidência de infecções, entre os quais: 1) O hospedeiro (idade, doenças associadas, medicamentos em uso); 2) A operação (tipo, local, caráter de urgência); 3) A

(*) Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e de Colo Proctologia e Colonoscopia da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo.

(**) Prof. Livre Docente de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretores do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo-Colo Proctologia e Colonoscopia da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

(***) Médicos Assistentes do Serviço.

(****) Médicos Residentes do Serviço.

(*****) Acadêmicos de Medicina.



técnica cirúrgica (preparo da pele, proteção da incisão, tipo de anastomose, tecidos desvitalizados, espaços mortos, tensão, drenos); 4) O ambiente (pessoal de sala, equipamentos, instalações). Apesar da complexidade do problema existe uma diferença significativa na incidência de infecções em geral e de parede sobretudo entre as diversas operações; na herniorrafia inguinal, por exemplo, esse índice é 2% enquanto que na colectomia parcial ele se eleva para 10% sendo este pelo fato do cólon ter sido aberto.

A grande maioria das infecções de parede são de origem endógena ou seja, o conteúdo do cólon aberto é semeado na incisão. A flora intestinal humana, em adultos, é constituída predominantemente por anaeróbios, sendo os mais freqüentes os bacterióides, seguidos por lactobacilos anaeróbios e clostridria. Os elementos mais importantes da flora aeróbica são os coliformes e os estreptococos enquanto os estafilococos e fungos (*Candida* sp) estão presentes de forma inconstante. Os microorganismos anaeróbios estão presentes em uma concentração de cerca de 10^{11} organismos viáveis por grama de fezes secas e em média de 10^8 para aeróbios (25).

Quando o cólon é esvaziado completamente a contaminação do peritônio e dos tecidos perianastomóticos é reduzida, diminuindo as complicações sépticas pós-operatórias. Rosenberg e col. (24) classificaram 87 pacientes segundo o grau de limpeza do cólon e compararam com a incidência de complicações sépticas: com bom preparo, a incidência de deiscência de anastomose foi reduzida de 26 para 8% e de infecções de parede de 38 para 10%.

Irvin e Goligher (17) observaram um decréscimo na incidência de deiscência de anastomose de 24 para 7% entre 175 pacientes, no grupo que apresentava bom preparo de cólon.

Assim, embora a preparação mecânica do cólon resulte num decréscimo de massa fecal e conseqüente redução no número total de bactérias, estas ainda persistem, permanecendo portanto, o risco de infecção, porém, em menor grau (1,7).

A era moderna da antisepsia intestinal iniciou-se em 1939 com Garlock e Seley (8) recomendando a sulfanilamida com o propósito específico de reduzir a flora bacteriana do cólon. Hawley (12) verificou que a infecção e o desenvolvimento bacteriano resultavam em um aumento de atividade da colagenase situada na submucosa colônica, retardando assim, o processo de cicatrização. Neste período relativamente curto de tempo, uma controvérsia continua tem sido gerada na literatura médica mundial e várias drogas tem sido propostas com



este intuito. Vários trabalhos comprovam a importância da antibioticoterapia na diminuição da incidência de infecções do cólon (11,14).

Reconhecida a importância do preparo mecânico e da antissépsia intestinal, vários esquemas tem sido propostos. A limpeza mecânica por muitos anos foi conseguida classicamente por meio de dietas, laxativos e lavagens e a antissépsia mediante o uso de diferentes associações de quimioterápicos e antibióticos.

Em 1973 foi apresentado por Hewitt e col. (15) um método de preparo constituído por irrigação contínua de todo o trato digestivo. Os resultados obtidos quanto à limpeza intestinal foram bons.

Com a finalidade de evitar a grande absorção de água que ocorre com a irrigação digestiva de alto débito proposta por Hewitt (15) outras substâncias foram testadas. Hecketsweller, em 1976 (13) experimentou a solução de manitol a 4% ingerido no volume de 5 litros. Champault e col. tendo observado também alterações hidroeletrolíticas com a irrigação digestiva de alto débito (4 e 5) ensaiaram o uso da solução de Manitol a 10% para lavagem do trato digestivo em portadores de cirrose hepática com hemorragia grave. Observaram que ocorria esvaziamento completo do conteúdo fecal, passando a usar o mesmo método para obter a limpeza do cólon como preparatório para cirurgia e colonoscopia (3, 6). A partir de então a indicação deste tipo de preparo intestinal vem se ampliando, passando a ser também utilizado para feitura de enema opaco bem como para eliminação de corpos estranhos e parasitas.

Os resultados relatados na literatura aliados às vantagens teóricas do preparo via oral do cólon com Manitol a 10% nos levaram a testá-lo em um grupo de pacientes que seriam submetidos a cirurgia do intestino grosso ou à exame colonoscópico. Apresentaremos os resultados obtidos, bem como discutiremos as indicações deste método.

MÉTODO

2.1 Casuística: 104 doentes foram submetidos à limpeza mecânica do cólon com solução de manitol a 10% no período de setembro de 1979 a junho de 1980. A idade variou de 8 a 79 anos, havendo prevalência nas 4as. e 5as. décadas de vida; 59 pertenciam ao sexo masculino e 45 ao feminino.

Em 36 doentes o preparo foi indicado como pré-operatório



para cirurgia do cólon ou do reto, em 66 para colonoscopia e em 2 como tentativa de esvaziamento de fecaloma.

2.2 Técnica: A solução utilizada continha 100 gr/l de manitol, com um ph de 7,5 e osmolaridade de 600 mOsm. Era ingerida por via oral, na velocidade de cerca de 150 ml cada 15 minutos. Em alguns casos, foi necessária adição de suco de uvas ou de limão à solução, com o intuito de melhorar sua aceitação pelo paciente. O volume total necessário oscilou em torno de 2.000 ml \pm 500 ml. O preparo foi sempre iniciado cerca de 18 a 24 horas antes da cirurgia e nos casos de endoscopia, pelo menos 6 horas antes. O paciente permanecia em cadeira apropriada para este fim, com orifício central que se comunicava com um recipiente, permitindo a aferição do volume total de fezes eliminado, bem como colher amostras para estudos bioquímicos com relativo conforto para o paciente.

2.3 Parâmetros analisados: Todos os doentes foram observados durante a ingestão do Manitol no sentido de se avaliar o grau de tolerância ao medicamento. Foram medidos a pressão arterial e o pulso antes do início, durante e após o seu término.

Todos foram interrogados quanto à sensação de náuseas ou de vômitos; o volume do material ingerido, bem como o eliminado eram sistematicamente anotados para estudo e prevenção de alterações clínicas e metabólicas. Ao primeiro sintoma de intolerância à substância, administrava-se metoclopramida por via intra-muscular. Ao final do preparo, ou seja, quando o líquido eliminado era claro e sem resíduos, solicitava-se ao paciente ingerir grande volume de líquidos (água, sucos, caldos) até 8 horas antes da cirurgia. Quando não havia facilidade para esta ingestão, administrava-se solução salina balanceada por via endovenosa.

Todos os pacientes foram submetidos a dosagem de hematócrito, sódio e potássio antes e após o preparo.

2.4 Técnica de antissépsia intestinal: Administrava-se aos pacientes que seriam submetidos à cirurgia, dose de gentamicina, 3 mg por kg de peso e cloranfenicol 0,5 gr ambos por via parenteral respectivamente a primeira dose iniciada 8 e 6 horas antes da cirurgia. Os mesmos antibióticos eram injetados antes do início do ato cirúrgico e continuados nas mesmas doses nos primeiros 4 dias de pós-operatório.

RESULTADOS

Quanto à tolerância encontramos: 27 pacientes apresentaram náuseas e vômitos, todos eles tendo sido medicados com metoclopramida, com melhora da sintomatologia. Alguns con-



sideravam enjoativo o gosto adocicado do manitol, fato este que foi contornado adicionando-se limão ou suco de uvas à solução. Pacientes que anteriormente haviam se submetido ao processo clássico de preparo de cólon com dieta, laxantes e lavagens consideraram este método mais tolerável.

As primeiras evacuações iniciavam-se em torno de 30 a 45 minutos após o início da ingestão e a eliminação de líquidos progressivamente mais claros, cessava em média 5 horas após o início do procedimento.

Em 15 pacientes ocorreram sinais discretos de desidratação que desapareceram com a ingestão por via oral de líquidos. Em um doente estes sinais foram mais importantes, tendo sido necessário reposição endovenosa de solução salina balanceada em grande volume. As dosagens de Na, K, não demonstraram alterações importantes. Houve elevação do hematócrito em todos os doentes.

Em 4 pacientes o preparo foi suspenso; em dois por intolerância à ingestão e em dois por ter ocorrido distensão abdominal com sinais de sub-oclusão intestinal, onde a eliminação não estava acompanhando o volume ingerido.

Quanto ao grau de limpeza do cólon, os resultados foram definidos segundo a classificação proposta por Hollander (16):

Excelente: quando não persiste nenhum material fecal, inclusive na luz de divertículos porventura existentes;

Bom: quando persistem partículas ou muco, que porém não interferem no exame ou ato cirúrgico;

Mau: quando persistem fezes na luz intestinal que dificultem o exame ou a cirurgia.

De acordo com este critério, os seguintes resultados foram obtidos:

QUADRO I

RESULTADOS QUANTO À LIMPEZA DO CÓLON

Procedimento médico	Resultado			
	excelente	bom	mau	suspenso
Cir. abdominal	32	—	2	2
Colonoscopia	52	7	5	2
Esv. fecaloma	1	—	1	—
Total	85	7	8	4



A tentativa de esvaziamento de fecaloma foi bem sucedida em um caso apenas com 1000 ml de solução e sem resultado em outro, sendo então utilizadas as medidas convencionais.

As complicações infecciosas pós-operatórias foram representadas por: infecção de parede em 3 casos e deiscência bloqueada em 1 caso, que cedeu com alimentação parenteral.

DISCUSSÃO

Não persistem dúvidas que os resultados da cirurgia coloretal dependem, em grande parte, da boa qualidade do preparo intestinal.

O preparo intestinal é o conjunto de medidas empregadas com o objetivo de conseguir um cólon totalmente livre de resíduos fecais e redução significativa da flora bacteriana, com o mínimo de desconforto e risco para os pacientes. Os métodos empregados incluem a limpeza mecânica e a antissépsia intestinal. Considerando que o comprimento do cólon, seu conteúdo e a velocidade de trânsito apresentam variações individuais, o preparo ideal deve ser aquele que é eficaz para a maioria dos doentes e que permita aceitar adaptações que o tornem adequado às condições peculiares de cada doente à patologia que se propõe investigar e aos recursos disponíveis.

Os métodos de preparo intestinal incluem a limpeza mecânica do cólon e a antissépsia intestinal. Em relação à limpeza mecânica existem duas opções básicas: medidas que visam limpar o cólon de sua porção proximal para a distal, aproveitando o sentido natural do trânsito (preparo anterógrado) ou recursos que obtêm a eliminação do conteúdo intestinal através de lavagens (preparo retrógrado). Mais comumente os dois tipos de medidas são combinadas num esquema misto, designado como preparo clássico. Este esquema de maneira geral consiste na prescrição de dieta sem resíduos nos 3 dias e líquida no dia que antecede à cirurgia, bem como laxativos e lavagens durante 24 ou 48 horas. Esta limpeza mecânica é suficiente para reduzir a flora fecal de 10^9 a 10^6 microorganismos por grama de matéria fecal durante 12 a 18 horas com normalização em 48 a 72 horas. Este preparo é associado ao uso de antibióticos em diferentes combinações, quer por via oral, sistêmica ou mesmo tópica.

O preparo clássico apresenta algumas desvantagens, entre as quais: tempo de hospitalização prolongado, necessidade de maior disponibilidade de pessoal de enfermagem para a realização das lavagens e administração de drogas e o descon-



forto representado pela dieta prolongada e pelas repetidas lavagens.

Na procura do método ideal, Glotzer (10) utilizou a dieta elementar, porém a má tolerância aliada ao preparo nem sempre eficaz dificultou sua ampla utilização.

Levy (21) tentou a substituição da flora fecal por uma flora não patogênica similar à do recém nascido. Este tipo de preparo requer a absorção em grande quantidade de *Bacillus bifidus* Lactobacilos e Bacteriófagos. Está ainda em estudos e seus resultados sobre o esvaziamento cólico, modificação de flora e complicações ainda permanecem desconhecidos.

Hewitt (15) publicou em 1973 um método de preparo intestinal por lavagem mecânica da totalidade do tubo digestivo, algumas horas antes da cirurgia utilizando uma solução isotônica que continha cloreto de sódio, cloreto de potássio e bicarbonato de sódio. A solução é introduzida por meio de uma sonda nasogástrica e perfundida a uma velocidade de 75 ml/min. por uma bomba durante 2 a 3 horas, correspondendo a um total de 9 a 13 ls. Este método tem o mérito de ganhar tempo e de apresentar maior eficácia no tangente à limpeza mecânica que as lavagens, não necessitando de regime prévio.

A irrigação digestiva via oral de grande débito, passou a ser utilizada por outros autores não somente para o preparo pré-operatório do cólon como também para feitura de enema opaco, colonoscopias, tratamento da constipação intestinal crônica, para evacuação de corpos estranhos e parasitais e para prevenção da encefalopatia nas hemorragias graves dos cirróticos (4,7,16,20,21,23,26). Entretanto, este método, permitindo a absorção de água e de sódio, não é isento de complicações as quais realmente foram descritas principalmente em doentes cardiopatas, nefropatas e hepatopatas (5).

Para evitar estes inconvenientes Hecketsweller e col. (13) usaram uma solução de manitol a 4% administrada num total de 5.000 cc. No mesmo ano Champault e col. (4) utilizaram a solução de manitol a 10% para lavagem do trato digestivo como tratamento da encefalopatia na vigência de hemorragia em cirróticos. Observando os bons resultados quanto à limpeza intestinal, extrapolaram o método para a limpeza do cólon como preparo para cirurgia e endoscopia e em 1978 Champault e Patel (6) publicaram seus resultados. A solução hipertônica de manitol não sendo absorvida acelera o trânsito intestinal e cria um gradiente osmótico chamando água para a luz intestinal.



À partir de setembro de 1979 passamos a utilizar também o preparo do cólon com solução hipertônica de manitol tendo observado seus efeitos em 104 pacientes. O método foi suspenso em 4 doentes; em 2 por intolerância ao medicamento, possivelmente devido à grande velocidade na ingestão ou ao seu gosto muito doce. A solução deve ser tomada ritmicamente na dose de 1 copo (média de 150 gr.) a cada 10 minutos. Pode-se evitar o aparecimento de náuseas e de vômitos pela injeção intramuscular de metoclopramida. O paladar é melhor tolerado quando se acrescenta gotas de limão ou suco de uvas sem açúcar à solução. Em dois doentes o preparo foi interrompido por ocorrência de tensão abdominal; ambos apresentavam patologias que diminuíam significativamente a luz intestinal.

Esse método não pode ser usado em doentes com suspeita de obstrução ou em indivíduos muito idosos ou em estados desnutritivos importantes, quando os riscos de alterações metabólicas são maiores. Da mesma maneira o método só deve ser realizado com o doente já hospitalizado, com a supervisão do médico ou de enfermagem instruídos para detectar as possíveis intolerâncias e alterações hidroeletrólíticas. É importante se ter em mente que neste tipo de preparo ocorre uma perda importante de água com diminuição da diurese, hemoconcentração e leve tendência à retenção de sódio (3,5); a ingestão abundante de líquidos imediatamente após o preparo é imperiosa e quando esta não for possível por falta de aceitação dos doentes, a reposição deve ser feita por via parenteral. Mais recentemente nos doentes a serem operados adotamos a rotina de associar a hidratação parenteral para evitar hemoconcentração e oligúria no intra e pós-operatório.

Não ocorreram complicações graves e os resultados por nós obtidos quanto à limpeza intestinal foram excelentes em 80% dos casos, bons em 6,6%, maus em 7,3% e foi suspenso em 3,7%, análogos aos observados por outros autores (2).

Em casos de sub oclusão o método pode ser usado desde que acompanhado por médico e suspenso se for notada uma desproporção entre o líquido ingerido e o eliminado. Por não ser absorvido pela mucosa intestinal e pelo fato de seqüestrar água para a luz, pode ser usado inclusive em cardiopatas e nefropatas com edema. Alás o uso de manitol por via oral foi preconizado por James (18) com o intuito de reduzir o edema de nefropatas que não respondiam às demais medidas conhecidas.

Como foi notado por Champault e Patel (3) que a alta osmolaridade do manitol não é suficiente para a esterilização do cólon, sendo rápido o retorno da população bacteriana após



o seu efeito, é necessário a associação dos antibióticos. Os esquemas usados são muito variados. Golding, Hollander (16) e Marti (23) utilizaram associação de neomicina e metronidazol com bons resultados. Keigley (19) usou a lincomicina, Geathers (9) a gentamicina, lincomicina e metronidazol e Brenner e col. (2) a eritromicina base e o sulfato de neomicina. Nós utilizamos uma associação de gentamicina e cloranfenicol em duas doses via intramuscular 8 horas antes e no início do ato cirúrgico.

Não ocorreram complicações infecciosas importantes em nossa série, apenas infecção de parede discreta em 3 doentes e uma deiscência em anastomose colorectal baixa bloqueada, que foi à cura com alimentação parenteral.

Do acompanhamento de nossos resultados julgamos que o método de preparo intestinal pela limpeza mecânica com manitol a 10% oferece as seguintes vantagens sobre os métodos descritos na literatura:

- 1 — dispensa a hospitalização pré-operatória prolongada;
- 2 — torna desnecessário o uso de dietas consideradas pelos pacientes, como pouco nutritivas e inapetitosas;
- 3 — a limpeza mecânica é obtida em poucas horas, permitindo inclusive a realização de exames colonoscópicos, enemas opacos e mesmo cirurgias em caráter de urgência;
- 4 — menor necessidade de pessoal de enfermagem;
- 5 — segurança da qualidade do preparo antes da cirurgia ou do exame endoscópico pela observação do material eliminado durante o preparo;
- 6 — melhor suportado pelo paciente que os métodos convencionais;
- 7 — sem efeitos colaterais desde que se respeite as contra-indicações do método.

BIBLIOGRAFIA

1. Bornside, G. H.; Cohn, I. — Intestinal antisepsis: stability of fecal flora during mechanical cleansing. *Gastroenterology* 57:569, 1969.
2. Brenner, S.; Souza, F. J.; Andriguetto, P.; Moraes, R. S.; Artigas, G. V. — Limpeza mecânica e antissépsia do cólon. Uso do manitol a 10% associado à eritromicina e neomicina. *Boletim da Soc. Bras. Colo-Proctologia*, 4:8, 1980.
3. Champault, G. & Patel, J. C. — La préparation colique à la chirurgie. *J. Chir. (Paris)* 115(12):689, 1978.



4. Champault, G.; Psalmon, F.; Fabre, F. & Patel, J. C. — Prevention de l'encephalopathie post-hémorragique chez le cirrhotique. *Nouv Presse Med.* 5:1700, 1976.
5. Champault, G.; Patel, J. C.; Pourria, J. L.; Garnier, M.; Fabre, J. & Psalmon, F. — Perturbations hydroélectrolytiques secondaires au lavage intestinal à grand débit utilisé pour la prévention de l'encéphalopathie post-hémorragique du cirrhotique. *Nouv. Press Méd.* 6:435, 1977.
6. Champault, G.; Psalmon, F. & Patel, J. C. — Encéphalopathie post-hémorragique du cirrhotique. Prévention par irrigation digestive au manitol à 100 gr/l. *Nouv Press Méd.* 7:2455, 1978.
7. Chapp, A. R.; Powis, S. J. A.; Tilloson, P.; Cooke, W. I.; Alexander-Williams, J. — Preparation of the bowel by whole gut irrigation. *Lancet* 2:1239, 1975.
8. Garlock, J. H.; Seley, G. P. — The use of sulfanilamide in surgery of the colon and rectum, preliminary report. *Surgery* 5:787, 1939.
9. Geathers, R. S.; Lewis, A. A. M.; Sagor, G. R.; Amirak, I. D.; Noone, P. — Prophylatic systemic antibiotics in coloretal surgery. *Lancet* 2:4, 1977.
10. Glotzer, D. J.; Boyle, A.; Silven, W. — Pre operative preparation of the colon with an elemental diet. *Surgery* 74:703, 1973.
11. Goligher, J. C.; Graham, N. G.; De Domball, F. T. — Anastomotic deiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br. J. Surg.* 57:109, 1970.
12. Hawley, P. R. — Causes and prevention of colonic anastomotic break down. *Dis Colon Rectum* 16:272, 1973.
13. Hecketsweller, P. H.; Colin, R.; Duvry, D. & Geffroy, Y. — Lavage de l'intestin par une solution de manitol. Applications aux hémorragies digestives du cirrhotique. *Nouv Press Méd.* 5:1836, 1976.
14. Herter, F. P.; Slanetz, C. A. — Influence of antibiotic preparation of the bowel on complications after colon resection. *Am J. Surg* 113:165, 1967.
15. Hewitt, J.; Rigby, J.; Reeve, J.; Cox, A. G. — Whole gut irrigation in preparation for large bowel surgery. *Lancet* 11:337, 1973.
16. Hollander, L. F.; Calderoti, H.; Schoenahl, C.; Monteil, M.; Vanpcteghem, R.; Meyer, C. — Notre experience de l'irrigation (wash-out) dans la chirurgie colique. *Chirurgie* 103(9):769, 1977.
17. Irvin, T. T.; Goligher, J. C. — Actiology of disruption of intestinal anastomosis. *Br. J. Surg.* 60:461, 1973.
18. James, J. W.; Evans, R. A. — Use of oral manitol in the oedematous patient. *Br. Med. Journal* 2:463, 1970.
19. Keighley, M. R. B.; Chapp, A. R.; Gurdon, D. W. — Prophylaxis against anaerobic sepsis in bowel surgery. *Brit J. Surf.* 63:538-541, 1976.



20. Leger, L. & Chiche, B. — L'irrigation lavage de l'intestin pour la préparation du colon à la chirurgie. *Nouv Press Méd.* 5:1255, 1976.
21. Levy, G.; Benson, J. — Saline lavage. A rapid effective and acceptable method for cleansing the gastrointestinal tract *Gastroenterology* 70: 157, 1976.
22. Malafosse, M.; Levy, E. — Fault il préparer le colon à la chirurgie? *Act Chirurgicale* 78. Congrès Français de Chirurgie t.2 p. 180-155 (Masson édit) Paris.
23. Marti, M. C.; Pouret, J. P. — La preparation colique rapide. *Chirurgie* 102:330, 1976.
24. Rosenberg, I. L.; Graham, N. G.; Dombal, F. T.; Golligher, J. C. — Preparation of the intestine in patients undergoing major large bowel surgery mainly for neoplasmas of the colon and rectum. *Br. J. Surg.* 58:266, 1971.
25. Waldvogel, F. A. — Chimiotherapie prophylactique contre les germes anaerobies. *Helv. Clin. Acta* 45:463, 1978.
26. Woo, P.; Hetfield, A.; Green, J. R.; Hamilton, S. R. — Whole gut perfusion for therapeutic purgation. *Br. Med. J.* I 6007, 433, 1976.

