

Artigo Científico

Anestesia Quantitativa com Fentanil e Enflurano: Uso de Doses Fixas na Manutenção *

Dalmo Garcia Leão, TSA¹, Ricardo Zuma Moreira Barbosa²

Leão DG, Barbosa RZM - Quantitative Anesthesia with Fentanyl and Enflurane: Use of Fixed Doses for the Maintenance of Anesthesia

Background and Objectives - Fentanyl reduces the MAC of enflurane by about 50% when used in doses of $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$. In the quantitative practice of anesthesia it is possible to use injections of liquid enflurane in the expiratory limb of the circular anesthesia system. This dose is variable and related to the weight of the patient, making the calculation of the doses difficult. The purpose of this study is to evaluate two different doses of enflurane for the maintenance of quantitative anesthesia following the use of fentanyl during anesthetic induction.

Methods - Twenty adult patients, 18 to 59 years old, physical status ASA I or II undergoing general surgery received midazolam (15 mg), fentanyl ($10 \mu\text{g.kg}^{-1}$) and atracurium ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) for induction of general anesthesia. Inhalation anesthesia was started by injection of liquid enflurane into the expiratory limb of the circular circuit in arithmetically increasing time intervals (2n-1). The patients were randomly allocated into 2 study groups. Group I (GI) received 1 ml of enflurane per dose and group M (GM) received 0.5 ml. Intermediate doses were administered if the systolic arterial pressure (SAP) was higher than the basal arterial pressure and the doses were not administered if the SAP was lower than 30% of basal pressure. The blood pressures, heart rate, stiff chest, enflurane consumption, degree of analgesia, respiratory depression and the use of naloxone were studied.

Results - The levels of SAP and DAP were higher in GM at moments 30 and 60 min after the start of anesthesia. The consumption of enflurane was as expected (GI higher than GM) until 36 min. After this moment, there was a convergence of values to mean levels of 0.74 ml for GI and 0.69 ml for GM. Only one case exhibited a stiff chest. The postoperative analgesia was better in GI but with higher incidence of respiratory depression and naloxone requirements. Both treatments were suitable for clinical practice.

Conclusions - The data show that the maintenance value of anesthesia with enflurane (after $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanyl in the induction) ranges between 0.5 to 1.0 ml, primarily between 0.69 and 0.74 ml. But, for clinical purposes, a dose of 1 ml shows best results, and a dose of 0.5 ml is appropriate for low weight patients, for those with low cardio-circulatory capacity and for short procedures.

KEY WORDS: ANALGESICS: fentanyl; ANESTHESICS, Volatile, enflurane; ANESTHETIC TECHNIQUES: General, inhalational, quantitative

A proteção às manobras da laringoscopia e intubação traqueal foi objetivo de vários es-

tudos usando-se drogas preventivas como a clonidina¹, lidocaína^{2,3} e outras, sendo os opióides as mais estudadas⁴⁻⁶. Entre estes, o fentanil na dose de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ parece ser a que melhor proteção oferece⁵. Além disso, este fármaco reduz a CAM dos halogenados^{7,8}. A CAM do enflurano tem sido discutida e reestudada⁹, surgindo desta avaliação o conceito de CoMA (concentração para manutenção da anestesia) cujo valor é inferior à CAM e corresponde aproximadamente a metade ($0,88 \pm 0,25\%$). É provável que o uso de fentanil reduza também a CoMA do enflurano.

A anestesia quantitativa, por outro lado, *quantifica* o consumo do halogenado por intervalos progressivamente crescentes com o

* Trabalho realizado no CET/SBA do Hospital Regional da Asa Norte e Hospital das Forças Armadas, Brasília, DF

1 Responsável pelo CET/SBA do Hospital Regional da Asa Norte
2 Anestesiologista do Hospital das Forças Armadas

Correspondência para Dalmo Garcia Leão
SQS 111 Bloco J Aptº 404
70374-100 Brasília - DF

Apresentado em 18 de fevereiro de 1997
Aceito para publicação em 02 de maio de 1997

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

tempo. Em uma das técnicas injeta-se *bolus* do halogenado líquido no ramo expiratório do sistema de anestesia, em doses exponencialmente proporcionais ao peso, resultando um grande número de valores que exige a presença de tabelas e tem, por isto, dificultado seu uso rotineiro⁹⁻¹⁰.

O presente estudo propõe avaliar a dose média de enflurano para a manutenção da anestesia quantitativa, quando se utiliza o fentanil na indução da anestesia, bem como avaliar a possibilidade de ser usada dose fixa para adultos (independente do peso).

MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética do Hospital e consentimento formal participaram do estudo 20 pacientes, estado físico ASA I ou II, com idade entre 18 e 60 anos, escalados para cirurgia eletiva com duração superior a duas horas e que foram mantidos em decúbito dorsal horizontal durante o ato cirúrgico.

Todos os pacientes foram examinados e receberam na véspera da cirurgia 10 ou 20 mg diazepam por via oral, como medicação pré-anestésica.

Na sala de cirurgia foram monitorizados com ECG contínuo, pressão arterial não invasiva, estetoscópio precordial ou esofágico, oximetria de pulso, perfusão periférica e monitorização do bloqueio neuromuscular com seqüência de quatro estímulos.

Todos receberam O₂ a 100% e foram induzidos com fentanil (10 µg.kg⁻¹), midazolam (15 mg) e atracúrio (0,5 mg.kg⁻¹) para facilitar a intubação traqueal. A IOT foi praticada três minutos após a injeção do atracúrio, o que permitiu oxigenação por três a quatro minutos.

A anestesia foi mantida com enflurano em sistema fechado, com absorvedor de CO₂ (canister duplo), com injeção de dose fixa (independente do peso) do halogenado líquido no ramo expiratório do sistema. O intervalo de

tempo entre as doses cresceu em progressão aritmética, sendo respectivamente de 1; 3; 5; 7; ...2n-1 (valores de n= 1; 2; 3 ...). Doses intermediárias foram repetidas até de 5/5 min em caso de elevação da pressão arterial sistólica (PAS) acima dos valores basais. Quando houve queda maior que 30% da PAS, as doses seguintes foram suprimidas até seu retorno ao basal. Em caso de queda maior que 50% ou PAS inferior a 50 mmHg, o sistema foi aberto e lavado com fluxo 6 L/min de oxigênio, até o retorno aos níveis normais de pressão. As doses seguintes do enflurano foram administradas novamente nos tempos previstos.

A manutenção do bloqueio neuromuscular foi feita com atracúrio, 1/3 da dose inicial se a seqüência de quatro estímulos mostrasse a quarta resposta (T₄) e procedeu-se a descurarização no final do ato cirúrgico com neostigmina (2,5 mg) após atropina (1 mg).

Se em qualquer momento da anestesia a freqüência cardíaca fosse inferior a 50 bpm ou apresentasse queda superior a 30% associada a hipotensão, seria administrada atropina (0,5 a 1 mg).

Quando a freqüência respiratória (FR) foi inferior à 10 incursões por minuto nos primeiros 15 minutos após a extubação, usou-se a naloxona em doses de 0,04 mg repetidas de 5 em 5 minutos até o retorno da FR aos padrões normais.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de 10 pacientes cada. No grupo I foram administradas doses de 1 ml de enflurano e no grupo M 0,5 ml.

Foram analisadas as alterações da pressão arterial sistólica, diastólica e da freqüência cardíaca; incidência de rigidez torácica na indução anestésica e sua resposta ao atracúrio; consumo médio do anestésico inalatório nos intervalos crescentes de tempo e necessidade de abertura do sistema; tempo cirúrgico; freqüência respiratória ao término da cirurgia e necessidade de reversão com naloxona e aprovação pelo paciente em relação à amnésia, dor e aceitação da técnica anestésica.

Para análise estatística foram utilizados os testes *t* de Student e Qui-quadrado, respectivamente para os dados paramétricos e não paramétricos com $p \leq 0,05$ considerado como significativo.

RESULTADOS

Os dados demográficos apresentaram diferenças significativas em relação à idade entre os grupos estudados (GI= 35,3 anos e GM= 43,8 anos), sendo a distribuição de sexo e de peso semelhantes (Tabela I).

Tabela I - Dados Demográficos (n = 20 pacientes)

	Grupo I	Grupo M
Idade (anos)	35,3±2,6	43,8±2,9*
Peso (kg)	62,5±3,4	61,5±2,8
Sexo Masculino	02	02
Feminino	08	08

Idade e peso descritos como média±EP

* $p \leq 0,05$ entre os dois grupos

Os tipos e tempo médio das cirurgias estão na tabela II, não havendo diferenças significativas entre os grupos.

Tabela II - Tipos de Cirurgia (n = 20 pacientes)

	Grupo I	Grupo M
Colecistectomias	5	6
Histerectomias	1	1
Retossigmoidectomia	1	1
Outras	3	2
Tempo Médio	159±16	159±15,7

Tipos de cirurgia descritos como números absolutos

Tempo médio das cirurgias descrito como média±EP

A pressão arterial sistólica (Figura 1) foi significativamente superior no grupo M aos 30 minutos, mas dentro dos parâmetros protocolares. A pressão arterial diastólica (Figura 2) foi significativamente maior no grupo M aos 30 e 60 minutos. A frequência cardíaca (Figura 3) se manteve estável.

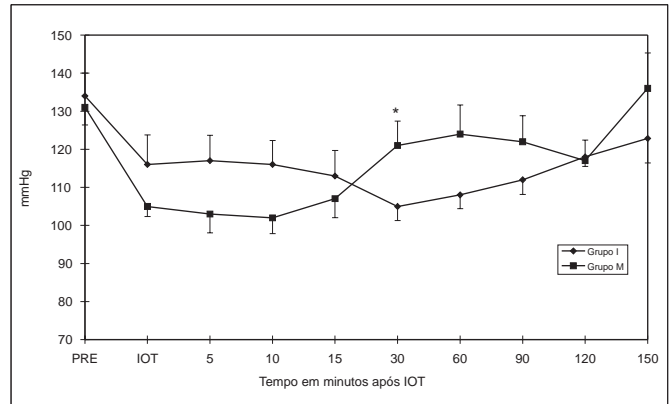


Fig 1 - Pressão Arterial Sistólica

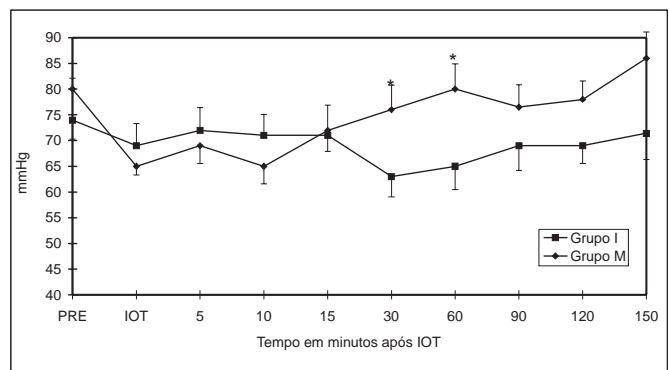


Fig 2 - Pressão Arterial Diastólica

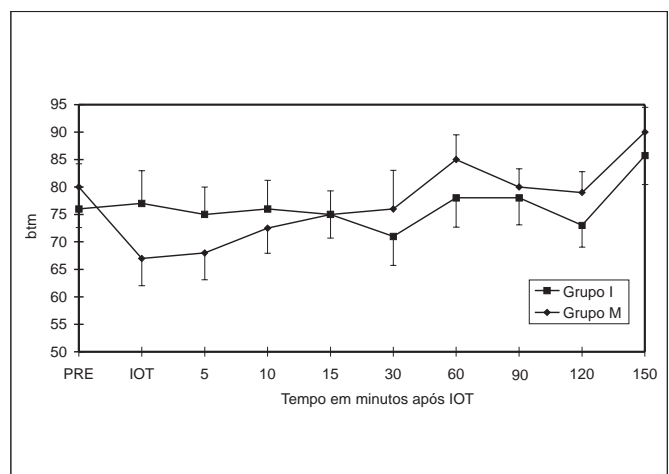


Fig 3 - Frequência Cardíaca

O consumo de enflurano (Figura 4) foi significativamente diferente entre os grupos até o tempo de 36 minutos, havendo redução progressiva do consumo no GI e elevação no GM. Entre 36 e 121 min de anestesia, o consumo entre os dois grupos foi semelhante com médias respectivas de 0,74 e 0,69 ml por intervalo.

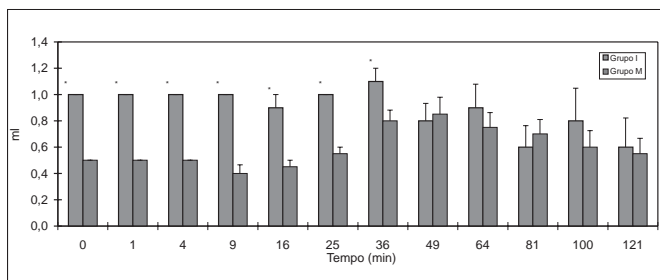


Fig 4 - Consumo de Enflurano

A amnésia anterógrada foi completa, não havendo nenhum paciente com lembrança da intubação ou de episódios da cirurgia.

A incidência de rigidez torácica após o uso do fentanil foi baixa (somente um caso no grupo I) com reversão completa do quadro após o uso do atracúrio. A manutenção do relaxamento exigiu doses semelhantes de atracúrio entre os grupos, sendo a dose média total de 74 e 71 mg respectivamente.

Não foi aberto o sistema de anestesia em nenhum caso e nenhum paciente apresentou bradicardia.

A dor no pós-operatório imediato foi significativamente maior no grupo M (nove casos no grupo M e um caso no grupo I). De modo inverso, houve necessidade significativamente maior de reversão do efeito opióide com naloxona no grupo I (quatro casos no grupo I e nenhum no grupo M).

Todos os pacientes aceitaram a técnica anestésica e se submeteram a ela novamente, se necessário.

DISCUSSÃO

Foi demonstrado que o enflurano apresenta CoMA semelhante ao halotano e isoflurano⁹, apesar de sua CAM ser bem superior (1,68). A medida da CoMA é feita em condições de anestesia estável, posterior aos estímulos da laringoscopia, intubação traqueal e incisão cirúrgica, estando o paciente curarizado. Nestas condições foi encontrado valor de $0,88 \pm 0,25$ vol %⁹. Usando-se vaporizador tipo *kettle*, foi demonstrada redução de 50% no consumo de enflurano quando da associação com o fentanil em *bolus* na indução anestésica⁷. Neste ensaio, o menor consumo ocorreu nos 36 min iniciais, correspondendo ao efeito máximo do fentanil.

O protocolo do presente trabalho comparou duas doses básicas: 0,5 e 1 ml de enflurano, baseando-se em trabalhos anteriores¹⁰, sem uso de fentanil, que sugeriram a dose de 2 ml para pacientes de 70 kg. Como o fentanil em dose única inicial de $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ reduz em 50% o consumo de enflurano⁷, espera-se que uma dose de 1 ml seja suficiente. Por outro lado, sendo a CoMA também 50% menor, a dose administrada deveria ser 0,5 ml. O grupo M seria portanto o grupo que estaria mais próximo dos dados da literatura. Os dados colhidos em relação ao Grupo M confirmam a hipótese de que o fentanil reduz a necessidade de enflurano e reduz portanto sua CoMA. A Figura 4 mostra que durante o efeito pleno do fentanil ($T_{1/2\alpha}=20$ min)¹¹⁻¹² o consumo por intervalos foi o planejado, crescendo posteriormente, em razão dos níveis plasmáticos do opióide possivelmente menores, para valores todavia inferiores àqueles esperados sem o uso de fentanil. Surpreendentemente o Grupo I também seguiu o planejamento inicial, aceitando as doses administradas até o quarto intervalo de tempo, reduzindo-se posteriormente para valores semelhantes ao Grupo M.

Algumas especulações podem ser feitas:

1. Existe uma faixa de adaptação fisiológica dentro da qual poderia estar a dose

- ótima. Este é o princípio para o uso de doses relativamente fixas para faixa de peso ampla (entre 50 e 80 kg).
2. No período inicial, o nível de catecolaminas endógenas está relativamente alto, impedindo a queda das variáveis hemodinâmicas. Posteriormente, já em plano anestésico, reduz-se, provocando indiretamente menor número de doses anestésicas.
 3. A faixa *protocolar* da pressão arterial para controle das doses administradas poderia ser considerada suficientemente ampla para suportar os dois extremos de doses no período inicial da anestesia e somente após *acúmulo diferencial do halogenado* permitiria diferenças clínicas. A Figura 1 mostra níveis pressóricos semelhantes no início da anestesia e inferiores no Grupo I a partir de 30 minutos.
 4. O período inicial da anestesia se caracteriza por grande captação tecidual, principalmente pelos órgãos de alta perfusão (vísceras), impedindo grandes diferenças iniciais dos níveis plasmáticos e alveolares entre os dois grupos. Posteriormente, estando os órgãos de alta perfusão já com os níveis de captação reduzidos, permitiria níveis sangüíneos mais altos no Grupo I, com efeito direto na hemodinâmica e redução tensional. Com os níveis pressóricos mais baixos a captação pelos órgãos de baixa perfusão (gorduras) seria reduzida, com elevação dos níveis centrais do enflurano e finalmente as diferenças tensionais significativas entre os dois grupos. A exclusão de algumas doses programadas seria portanto, a conduta adotada. A redução da perfusão periférica reduziria também a redistribuição de outras drogas como o fentanil, permitindo melhor analgesia pós-operatória e depressão respiratória com necessidade de reversão pela naloxona como no Grupo I.
 5. Especificamente em relação aos grupos deste trabalho, a diferença etária poderia

justificar maior consumo no GI, uma vez que são mais jovens e provavelmente com CAM superior.

Devemos ainda avaliar as técnicas utilizadas quanto à aceitabilidade por parte dos pacientes, a aplicabilidade clínica e a economia. Todos os pacientes aceitaram a técnica anestésica. O uso de doses tão baixas do halogenado em paciente curarizado poderia resultar em *acordar per-operatório*. Esta é uma possibilidade que não foi confirmada. O uso do midazolam na indução anestésica pode ter sido importante como fator de amnésia¹³. Todavia, os dados não permitem avaliar se esta foi dependente da droga venosa ou inalatória. Quanto à aplicabilidade clínica, a técnica é facilmente realizável. A indução com midazolam e fentanil é suave, permitindo ventilação sob máscara por três minutos, até instalação do bloqueio motor e a intubação traqueal. A manutenção com dose mínima do halogenado (0,5 ml) permite acordar precoce e mínima depressão respiratória quando a cirurgia perdura por tempo suficiente para redistribuição do fentanil. E nesta dose, o custo do enflurano fica reduzido ao menor possível. Em termos especulativos, estaria bem indicada para pacientes de menor peso, cirurgias de curta duração, pacientes com reservas fisiológicas limitadas e quando se deseja acordar precoce. Por outro lado, optando-se por menor nível tensional e melhor analgesia pós-operatória seria razoável a indicação de 1 ml como dose de manutenção, principalmente nos pacientes de peso elevado. Também nas cirurgias prolongadas, por haver redução dos níveis plasmáticos do fentanil, se especula estar a dose de 1 ml bem indicada.

Sendo a dose de manutenção encontrada de aproximadamente 0,7 ml, poderia ser esta a dose de escolha, necessitando todavia de reavaliação clínica. Em termos práticos, parece ser mais fácil usar rotineiramente valores de 1 ml ou 0,5 ml, uma vez que as seringas têm calibração de melhor visualização para estes números.

Assim sendo, embora a dose de manutenção da anestesia quantitativa com enflurano e *bolus* inicial de fentanil seja de aproximadamente 0,7 ml, torna-se prático usar-se doses de 0,5 ml para pacientes de baixo peso ou baixa reserva fisiológica, ou 1 ml para pacientes de elevado peso corporal e cirurgias prolongadas.

Leão DG, Barbosa RZM - Anestesia Quantitativa com Fentanil e Enflurano: Uso de Doses Fixas na Manutenção

Justificativa e Objetivos - O fentanil em doses moderadas (5 a $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$) possibilita a redução das necessidades de halogenados na manutenção da anestesia inalatória em aproximadamente 50%. O método de injeções do halogenado no ramo expiratório do sistema de anestesia na verdade vale-se de doses que são variáveis com o peso, ou fixas para faixas mais amplas de peso.

O presente estudo visou avaliar duas doses diferentes (1 ml e 0,5 ml) para a manutenção da anestesia quantitativa com enflurano após o uso do fentanil na indução anestésica.

Método - Participaram do estudo 20 pacientes, estado físico ASA I ou II, com idade entre 18 e 59 anos, que se submeteram a cirurgia eletiva com duração superior a duas horas. A anestesia foi induzida com fentanil ($10 \mu\text{g.kg}^{-1}$), midazolam (15 mg), e atracúrio ($0,5 \text{mg.kg}^{-1}$) e mantida com enflurano em sistema circular fechado, com injeções no ramo expiratório do sistema em intervalos que cresceram em progressão aritmética (2n-1). Os pacientes foram divididos em dois grupos: GI utilizou doses de 1 ml de enflurano e GM com doses de 0,5 ml.

Foram comparadas as variações pressóricas, frequência cardíaca (FC), consumo de enflurano, rigidez torácica, e no pós-operatório, a analgesia, depressão respiratória e o uso de naloxona.

Resultados - Foram significativamente maiores os níveis de pressão (PAS e PAD) aos 30 e 60 minutos no GM. O consumo de enflurano foi significativamente superior no GI até o tempo de 36 minutos. O consumo reduziu-se lentamente no GI e elevou-se lentamente no GM,

tornando-se semelhante nos dois grupos após os 36 min de anestesia, sendo o valor médio aproximado de 0,74 ml para GI e 0,69 ml para o GM. Só foi constatada rigidez torácica em um caso. A analgesia pós-operatória foi superior no GI que por outro lado apresentou maior incidência de depressão respiratória e uso de naloxona. As doses fixas de enflurano permitiu a realização da técnica com facilidade nos dois grupos.

Conclusões - Os presentes dados mostram que a dose de manutenção da anestesia com enflurano, após fentanil $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ em bolus, está situada em um valor intermediário entre 1,0 e 0,5 ml. Os dois grupos evoluíram para uma dose aproximada entre 0,69 e 0,74 ml respectivamente após 36 min de anestesia. Com base nestes dados entendemos que a anestesia pode ser iniciada com doses de 1,0 ml, que propicia manutenção dos níveis tensionais mais baixos, deixando a dose de 0,5 ml para os pacientes com menor reserva cardiocirculatória, menor peso ou naqueles em que se prevê cirurgia mais curta.

UNITERMOS - ANALGÉSICOS: fentanil; ANESTÉSICOS, Volátil, enflurano; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Geral, inalatória, quantitativa

Leão DG, Barbosa RZM - Anestesia Cuantitativa con Fentanil y Enflurano: Uso de Dosis Fijas en la Manutención

Justificativa y Objetivos - El fentanil en dosis moderadas (5 a $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$) posibilita la reducción de las necesidades de halogenados en la manutención de la anestesia inhalatória en aproximadamente 50%. El método de inyecciones del halogenado en el ramo expiratorio del sistema de anestesia en verdad se vale de dosis que son variables con el peso, o fijas para fajas mas amplias de peso.

La finalidad del presente estudio fue evaluar dos diferentes dosis (1 ml y 0,5 ml) para la manutención de la anestesia cuantitativa con enflurano después del uso de fentanil en la inducción anestésica.

Método - De este estudio participaron 20 pacientes, con estado físico ASA I o II, con edad entre 18 y 59 años, que se sometieron a cirugía

electiva con duración superior a dos horas. La anestesia fue inducida con fentanil ($10 \mu\text{g.kg}^{-1}$), midazolam (15 mg), y atracúrio ($0,5 \text{mg.kg}^{-1}$) y mantenida con enflurano en sistema circular cerrado, con inyecciones en el ramo expiratorio del sistema en intervalos que crecieron en progresión aritmética ($2n-1$). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: GI utilizó dosis de 1 ml de enflurano y GM con dosis de 0,5 ml.

Fueron comparadas las variaciones presóricas, frecuencia cardíaca (FC), consumo de enflurano, rigidez torácica, y en el pós-operatório, la analgesia, depresión respiratoria y el uso de naloxona.

Resultados - *Fueron significativamente mayores los niveles de presión (PAS y PAD) a los 30 y 60 minutos en el GM. El consumo de enflurano fue significativamente superior en el GI hasta el tiempo de 36 minutos. El consumo redució lentamente en el GI y se elevó lentamente en el GM, volviendo a ser semejante en los dos grupos después de los 36 min de anestesia, siendo el valor medio aproximado de 0,74 ml para GI y 0,69 ml para el GM. Solo se constató rigidez torácica en un caso. La analgesia pós-operatória fue superior en el GI que por otro lado presentó mayor incidencia de depresión respiratória y uso de naloxona. Las dosis fijas de enflurano permitieron la realización de la técnica con facilidad en los dos grupos.*

Conclusiones - *Los presentes datos muestran que la dosis de manutención de la anestesia con enflurano, después fentanil $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ en bolus, está situada en un valor intermedio entre 1,0 y 0,5 ml. Los dos grupos evolucionaron para una dosis aproximada entre 0,69 y 0,74 ml respectivamente después de 36 min de anestesia. Con base en estos datos entendemos que la anestesia puede ser iniciada con dosis de 1,0 ml, que favorece manutención de los niveles tensionales más bajos, dejando la dosis de 0,5 ml para que los pacientes con menor reserva cardiocirculatoria, menor peso o en aquellos en que se*

previene una cirugía mas corta.

REFERÊNCIAS

01. Ferreira Filho G - Uso de clonidina na proteção da resposta à intubação traqueal. Rev Bras Anestesiologia, 1990;40 (supl) CBA25.
02. Payne KA, Murray WB, Oothuizen JHC - Obtaining the sympathetic response to intubation. SAMJ, 1988;73:584-586.
03. Ferreira AA - Intubação traqueal com lidocaina venosa. Rev Bras Anestesiologia, 1989;39:257-260.
04. Gozzani JL - Uso do alfentanil na proteção das alterações hemodinâmicas promovidas pela laringoscopia e intubação traqueal. Rev Bras Anestesiologia, 1991;41:3:159-162.
05. Cheibub ZB - Ação do fentanil sobre as alterações cardiocirculatórias provocadas pela laringoscopia e intubação traqueal. Rev Bras Anestesiologia, 1989; 39:4:261-271.
06. Portela AAV - Alfentanil como protetor das alterações hemodinâmicas desencadeadas pela laringoscopia e intubação traqueal. Rev Bras Anestesiologia, 1989;39 (supl)CBA 113.
07. Leão DG, Vieira MS, Silva JRL - Anestesia quantitativa com enflurano-potencialização pelo fentanil antes da intubação traqueal. Rev Bras Anestesiologia, 1992;42:4:277-284.
08. Murphy MR, Hug CC - The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. Anesthesiology, 1982;57:485-488.
09. Couto da Silva JM - Concentração para manutención da anestesia (CoMA) em sistema fechado de inalação. Rev Bras Anestesiologia, 1989; 39:4:261-271.
10. Leão DG - Anestesia quantitativa com enflurano - Estudo comparativo entre três técnicas. HFA-Publ Téc Cient, 1987;2:3:241-246.
11. Mather LE - Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. Clin Pharmacol, 1983; 8:422-446.
12. Mc Clain DA, Hug IL - Intravenous fentanyl kinetics. Clin Pharmacol Therap, 1980; 28:106-114.
13. Ghoneim MM, Mewaldt SP - Benzodiazepines and human memory: A review. Anesthesiology, 1990; 72:926-938.