

Alfentanil, Recuperação Mais Rápida da Anestesia? Estudo Comparativo Duplo-Cego com Fentanil

E. Tibiriça¹ & D. Briot²

Tibiriça E, Briot D. – Alfentanil: faster recovery from anesthesia? A double blind comparison with fentanyl

Alfentanil, a recently introduced analgesic of central action synthesized from fentanyl and sufentanil, has been shown to have a very short duration of action. The requirement of short-acting opioids arises from its increasing use in general anesthesia and mainly short anesthetic procedures. This study was designed to assess whether alfentanil is a good analgesic for high sympathetic stimulation procedures that requires fast patient recovery from anesthesia, like rigid laryngoscopy and oesophagoscopy with tracheal intubation. Since alfentanil is a suitable analgesic for administration by continuous infusion, thus reducing haemodynamic responses to surgical stimulation, we made use of this technique in a double-blind comparison with fentanyl.

The following parameters were considered in this study: a) cardiovascular responses to surgical stimulation, in order to determine equipotent doses of the two analgesics; b) early recovery from anesthesia: the pharmacokinetics data of alfentanil, that has a shorter elimination half-life than fentanyl, allowed us to search for a faster recovery time from anesthesia with this drug.

Our results indicate that the dose ratio of fentanyl: alfentanil (F:AF) of 1:5 employed by several authors in short surgical procedures does not provide satisfactory cardiovascular stability for this type of surgery. Actually, dose ratios of F: AF between 1: 8 and 1:10 are requested,

Regarding recovery from anesthesia, when equipotent doses of the two analgesics are given under similar circumstances, there is no statistically significant difference in the early recovery time from anesthesia.

In conclusion, our results do not confirm the faster recovery from anesthesia with alfentanil, demonstrated by other authors. This discrepancy may be attributed to the small doses used in these studies performed in short procedures with low surgical stimulation that could account for the rapid recovery. When higher doses of alfentanil are required by a surgical procedure with higher stimulation, this characteristic of the drug then disappears.

Key Words: ANALGESICS, NARCOTIC: alfentanil, fentanyl, intravenous; ANESTHESIA: recovery: ANESTHETIC TECHNIQUES, intravenous, continuous infusion

O alfentanil é um novo analgésico de ação central, sintetizado a partir do fentanil e do sufentanil, que apresenta como característica

fundamental um tempo de ação mais curto que o fentanil.

A necessidade de opiáceos de curta duração de ação resulta de sua utilização crescente em anestesia geral, principalmente no paciente de ambulatório. O tempo de ação prolongado dos opiáceos atualmente disponíveis e a depressão respiratória que eles produzem constituem a limitação essencial de sua utilização, em vista de uma recuperação rápida na anestesia ambulatorial.

A analgesia produzida pelo alfentanil se inicia 15 s após injeção venosa e atinge o efeito máximo em 1 min, enquanto o fentanil o faz somente em 4 min¹. Com relação ao tempo de ação, estudos feitos em animais demonstram

Trabalho realizado no Serviço de ORL do Hospital Civil de Strasbourg, França

1 Anestesiologista "Attaché Etranger"

2 Anestesiologista, Chefe de Clínica

*Correspondência para Eduardo Tibiriça
Institut de Pharmacologie Faculté de Médecine
11, Rue H67000 – Strasbourg, France*

*Recebido em 15 de maio de 1987
Aceito para publicação em 19 de outubro de 1987
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

que a duração do efeito do alfentanil é de um terço da duração do efeito do fentanil²⁻⁴.

Quanto aos efeitos sobre o sistema cardiovascular, a depressão direta do miocárdio provocada pelo alfentanil é quatro vezes inferior à determinada pelo fentanil, em doses equipotentes.

A farmacocinética do alfentanil autoriza sua utilização em perfusão contínua nas cirurgias de curta duração⁶⁻⁸. As concentrações plasmáticas de alfentanil, obtidas através desta técnica, sendo estáveis, proporcionam um efeito analgésico e uma estabilidade cardiovascular mais importantes que os obtidos com a técnica de injeções intermitentes².

A maioria dos estudos clínicos que demonstraram uma recuperação mais rápida da anestesia com alfentanil foi feita em cirurgia de curta duração, pouco dolorosa e sem intubação traqueal (por exemplo, curetagem uterina⁸⁻¹² ou em cirurgia de longa duração e de grande porte com intubação traqueal (cirurgia cardíaca). No entanto, parece-nos interessante estudar a utilização do alfentanil em cirurgia de curta duração, mas acompanhada de forte estimulação do sistema nervoso simpático, como é o caso da laringoscopia direta com intubação traqueal.

Por outro lado, o tempo de ação mais curto do alfentanil em relação ao fentanil, devido, principalmente, a uma meia-vida de eliminação mais curta, se apresenta como importante característica, que nos permite esperar uma recuperação mais rápida da anestesia.

METODOLOGIA

O estudo inclui 41 pacientes do sexo masculino, escalados para laringoscopia direta, seguida de esofagoscopia rígida, sob anestesia geral com intubação traqueal.

Os pacientes não apresentam nenhuma anomalia cardiovascular, renal ou metabólica. Eles foram divididos em dois grupos, alfentanil (AF), ou fentanil (F), de acordo com uma lista de números sorteados ao acaso. Esta lista não é do conhecimento dos clínicos e só é revelada no final do estudo.

Preparo do analgésico

Uma enfermeira-anestesista, que não participa das anestésias, prepara o analgésico, seja fentanil ou alfentanil, em seringas idênticas que contém o mesmo volume de analgésico.

Medicação pré-anestésica

Uma primeira série de pacientes, grupo p (n = 12),

recebe 1 mg de flunitrazepam, de meia a uma hora antes da indução da anestesia. Os demais pacientes, grupo n (n= 29), não são sedados. No total, quatro grupos são formados, de acordo com o analgésico administrado e a presença ou não de medicação pré-anestésica: AFp, Fp, AFn, Fn (conforme descrição na Tabela I).

Indução da anestesia

Após instalação de via venosa periférica o paciente recebe uma dose de 2 ml de analgésico: dose de pré-indução (ver Tabela I), A indução é realizada com tiopental sódico 5 mg. kg⁻¹ e brometo de vecurônio 0,08 mg. kg⁻¹, seguidos de denitrogenação e intubação traqueal 3 min após a injeção.

Manutenção da anestesia

A administração do analgésico é continuada sob perfusão contínua, através de uma bomba de infusão a débito constante ("seringa elétrica") (ver doses, Tabela I): A dose de perfusão é calculada pela técnica de Mitenko e Ogilvie¹³. Esta técnica combina a utilização de uma dose de pré-indução de analgésico, que tem como objetivo a obtenção rápida da concentração plasmática desejada da droga, com uma infusão contínua do analgésico, que mantém esta concentração plasmática estável. Estas condições são alcançadas através da utilização das seguintes fórmulas:

$$C^{ss} \times Cle = \text{doses de infusão}$$

$$C^{ss} \times V^{área} = \text{dose de pré-indução,}$$

sendo que:

C^{ss} = concentração plasmática desejada da droga

Cle = depuração plasmática

$V^{área}$ = volume de distribuição aparente da droga.

No caso do presente estudo, levando em consideração o tipo e a duração do procedimento cirúrgico, a concentração plasmática desejada da droga é de 200 ng.ml⁻¹; a depuração e o volume de distribuição aparente do alfentanil foram estudados por Bower e Hull⁸.

A solução de perfusão contém o analgésico numa relação de dose de 1 (fentanil) para 5 (alfentanil) nas seguintes concentrações:

- fentanil: 20 µg.ml⁻¹
- alfentanil: 100 µg. ml⁻¹

A perfusão é mantida até o fim do ato cirúrgico. Doses complementares de 1 ml de analgésico são administradas de acordo com os seguintes critérios (ver doses, Tabela I):

- aumento de 20% da pressão arterial sistólica

Tabela IV – Valores médios e desvio-padrão da pressão arterial sistólica (TAS) em mmHg e da frequência cardíaca (FC) antes da indução anestésica (pré-op.) e após intubação traqueal (iot); variação da TAS após intubação traqueal (Δ TAiot) e no início do prodimento cirúrgico (Δ TAcir) com relação aos valores pré-operatórios. Significância estatística: * diferença significativa ($p < 0,05$) entre os dois grupos; diferença significativa ($p < 0,05$) com relação aos valores pré-operatórios. Teste t de Student

	AFp n = 6	Fp n = 6	AFn n = 14	Fn n = 15
TASpré-op	127,5 \pm 17,8	147,5 \pm 28,2	138,2 \pm 16,5	144,3 \pm 17,0
TASiot	157,6 \pm 23,3*	136,7 \pm 25,2	155,7 \pm 27,5	158,0 \pm 24,1
Δ TAiot	29,2 \pm 12,8*	- 10,8 \pm 25,3*	16,1 \pm 27,7	14,3 \pm 17,1
Δ TAcir	23,3 \pm 15,0	- 4,2 \pm 33,2	15,0 \pm 15,6	14,3 \pm 17,6
FCpré-op	73,3 \pm 10,3	70,0 \pm 9,4	76,0 \pm 17,2	77,3 \pm 12,6
FCiot	85,5 \pm 8,6*	83,3 \pm 6,1 *	92,8 \pm 18,6 *	97,0 \pm 12,2*

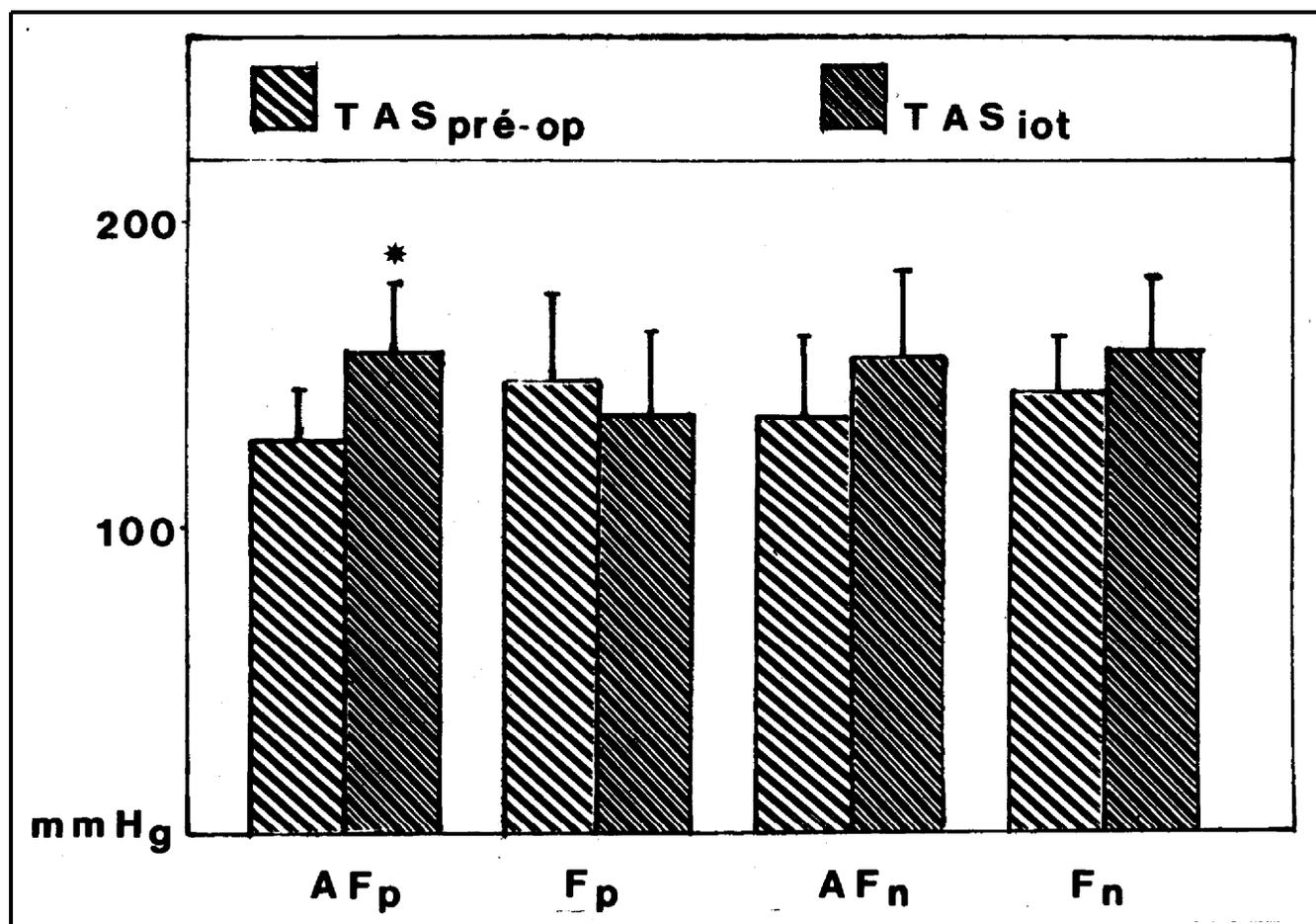


Fig. 1 Valores médios da pressão arterial sistólica \pm desvio-padrão em mmHg antes da indução anestésica (TAS pré-op.) e após intubação traqueal (TAS iot) nos diversos grupos de pacientes (conforme Metodologia e Tabela I). Significância estatística: * $p < 0,05$.

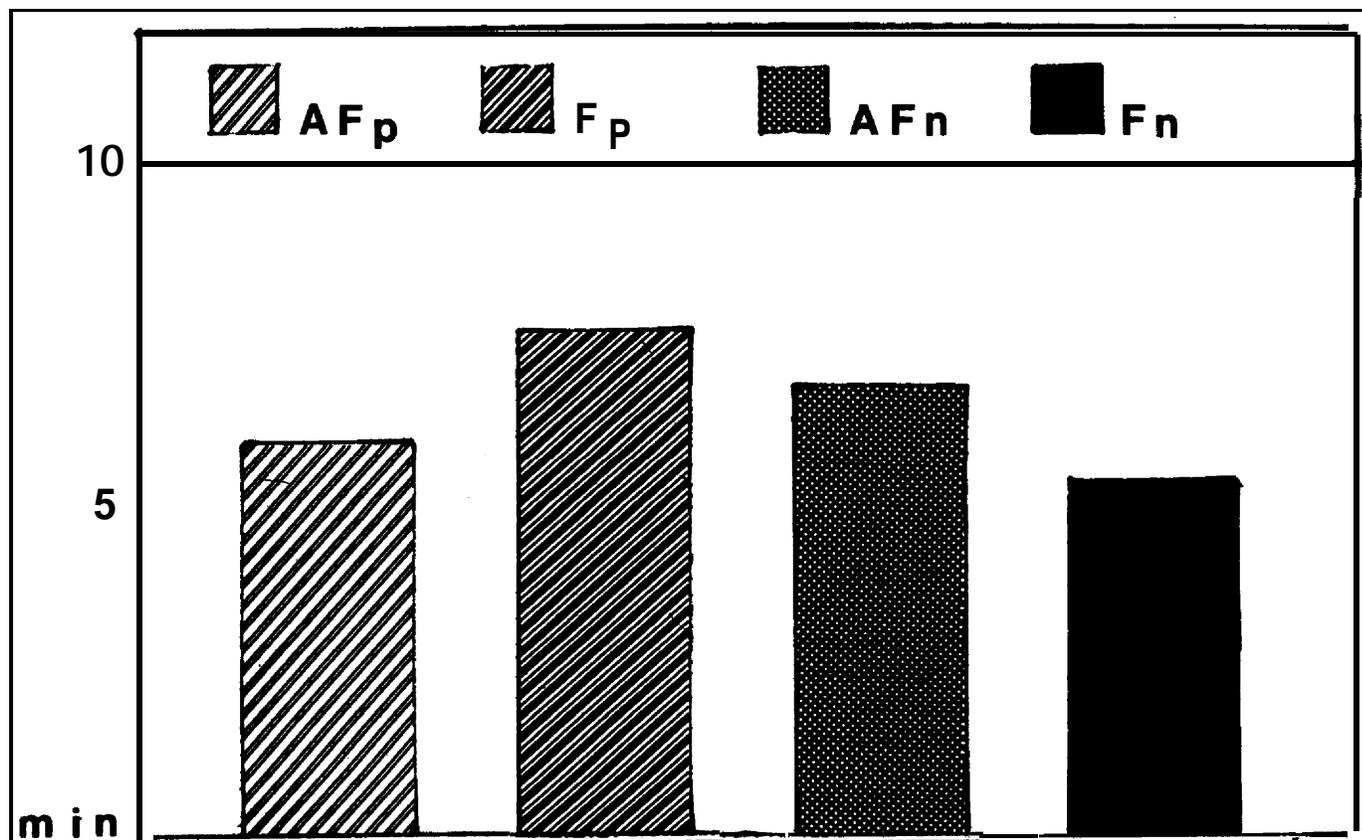


Fig. 2 Valores médios do tempo de recuperação imediata da anestesia em minutos nos diversos grupos de pacientes (conforme Metodologia e Tabela I). Não existe diferença significativa entre os quatro grupos.

Tabela V - Tempo da recuperação imediata da anestesia: Ab. olhos: tempo em minutos para a abertura dos olhos sob comando verbal a cada 15 segundos; V. esp.: tempo em minutos para a recuperação da ventilação espontânea; nome: tempo em minutos para rememoração do nome e da data da nascimento.

Grupo	Ab. olhos (rein)	V esp (rein)	Nome (rein)
AFp n = 6	5,8 ± 3,7	6,2 ± 3,9	11,3 * 6,2
Fp n = 6	7,5 ± 4,1	10,0 * 4,1	14,6 ± 6,8
AFn n = 14	6,8 ± 5,7	6,8 * 5,7	9,8 ± 6,9
Fn n = 15	5,3 * 3,5	6,6 ± 4,3	9,7 ± 5,2

Tabelas I e II. Não existem diferenças significativas com relação a estes parâmetros.

Doses utilizadas

A velocidade final da administração dos analgésicos, em $\mu\text{g. kg}^{-1}$, nos grupos de pacientes sedados é de 1,5 para o grupo AFp e de 0,3 no

grupo Fp; nos grupos de pacientes não sedados (AFn e Fn) elas são de 2,1 e 0,3 respectivamente.

A relação de dose total entre fentanil e alfentanil (F:AF) é de 1: 5,5 nos grupos Fp e AFp, enquanto que nos grupos Fn e AFn ela é de 1: 8,5. O número de injeções suplementares para o grupo AFp é de $2,5 \pm 0,8$ e para o grupo Fp é de $1,7 \pm 0,9$; para os grupos AFn e Fn ela é de $2,8 \pm 2,0$ e $2,7 \pm 1,4$, respectivamente. Não há diferença significativa em relação ao número de injeções suplementares de analgésico durante as anestésias.

Efeitos cardiovasculares

Os resultados obtidos são expostos na Fig. 1 e na Tabela IV. Em todos os grupos, excetuado o grupo Fp, nota-se uma elevação da TAS e da FC após intubação traqueal. O aumento da FC é significativo para todos os grupos, enquanto que a elevação da TAS só é significativa no grupo AFp. Quando se comparam os grupos entre si, apenas a elevação da TAS após intubação traqueal no grupo AFp é significativa, com relação ao grupo Fp.

Tabela VI – Incidência de efeitos indesejáveis da anestesia

Grupos	Náuseas (nº de pacientes)	Vômitos (nº de pacientes)
AFp n=6	1	0
Fp n=6	1	0
AFn n=14	0	4
Fn n=15	2	0

Recuperação da anestesia

Os parâmetros estudados são relatados na Tabela V e na Fig. .2.

Em primeiro lugar, constata-se que entre os grupos AFp e Fp a recuperação imediata da anestesia, traduzida pela abertura dos olhos e rememoração do nome e data de nascimento, é mais rápida no grupo alfentanil que no grupo fentanil, mas esta diferença não é significativa. Ao contrário, entre os grupos AFn e Fn a recuperação imediata é mais rápida no grupo Fn que no grupo AFn; também não existem diferenças significativas entre estes dois grupos.

De uma maneira geral a recuperação da ventilação espontânea é rápida, à exceção do grupo Fp; no entanto, não existem diferenças significativas com relação ao grupo AFp. Somente um paciente do grupo AFp (n= 6) necessitou de naloxona para recuperar a ventilação espontânea, enquanto que no grupo Fp quatro pacientes a necessitaram. No grupo Fn (n= 15) nenhum paciente recebeu naloxona e no grupo AFn (n= 14) dois pacientes a receberam. Não existem diferenças significativas entre esses diferentes grupos.

Efeitos indesejáveis

Estão resumidos na Tabela VI. Nos grupos AFp e Fp existe apenas um caso de náusea em cada grupo e nenhum caso de vômito. No entanto, nos grupos AFn e Fn existem quatro casos de vômito no grupo alfentanil e dois casos de náusea no grupo fentanil. Não existem diferenças significativas entre os grupos.

É importante assinalar que dois pacientes do grupo AFn (dose mais elevada de alfentanil) fizeram uma apnéia após injeção da dose de pré-indução (1mg de alfentanil),

DISCUSSÃO

Um dos objetivos deste estudo era comparar, em condições semelhantes de administração, a eficácia do alfentanil com relação ao fentanil sobre a resposta cardiovascular ao estímulo cirúrgico, em procedimentos de curta duração, mas reconhecidos como extremamente reflexógenos.

Estudos feitos em animais demonstraram que o alfentanil é quatro vezes menos potente que o fentanil¹⁵. É importante salientar que o alfentanil possui um índice terapêutico bastante elevado de 1080, com relação ao do fentanil, que é de 277¹⁵.

Os primeiros estudos clínicos mostraram-se contraditórios com relação as doses equipotentes de alfentanil e fentanil. A relação de dose fentanil: alfentanil (F:AF) empregada pelos diversos autores varia entre 1:5 e 1: 10^{6,16,17}.

A relação de dose F: AF de 1: 5 adotada no grupo AFp deste estudo mostrou-se insuficiente para o tipo de cirurgia em questão, o que se reflete por um aumento significativo da pressão arterial após intubação traqueal no grupo alfentanil, com relação aos valores pré-operatórios (ver Tabela IV e Fig. 1). Em vista destes fatos, a dose de alfentanil de pré-indução foi duplicada, no grupo AFn, o que resultou numa relação de dose total F: AF de 1:8,5, doses que evitaram repercussões cardiovasculares significativas do estímulo cirúrgico (ver Tabela IV e Fig.1). Em consequência, as doses utilizadas nos grupos AFn e Fn podem ser consideradas equipotentes. Com uma perfusão contínua a débito constante de 50 µg.min⁻¹ de alfentanil, todos os pacientes (n= 20) receberam doses suplementares de analgésico, em média três doses por procedimentos. Portanto, as doses de infusão utilizadas são insuficientes para produzir uma boa analgesia, sem que se faça uso de injeções suplementares do analgésico.

O outro grande objetivo deste trabalho era comparar a rapidez de recuperação imediata da anestesia com alfentanil em relação ao fentanil. A curta duração de ação do alfentanil foi constatada em animais, através do estudo da depressão respiratória causada por uma dose de 10 µg. kg⁻¹ de alfentanil, que reduz o volume minuto por 5 minutos somente, enquanto que uma dose equipotentes de fentanil o reduz por 15 minutos¹⁸. Outros estudos mostraram que o rápido início e a curta duração de ação do alfentanil resultam de tempos de associação e dissociação do receptor celular mais curtos que para os outros opiáceos.

A farmacocinética do alfentanil, cuja meia-vida

de eliminação é mais curta que a do fentanil⁹, nos permitia esperar uma recuperação imediata da anestesia mais rápida com esta droga¹⁶.

No entanto, no nosso estudo nós não pudemos diferenciar as anestésias feitas com alfentanil das feitas com fentanil através da recuperação imediata da anestesia. As recuperações foram sempre rápidas, mas nenhuma diferença significativa existe entre os diversos grupos (ver Tabela V e Fig. 2). Constata-se também que o tempo de abertura dos olhos sob comando verbal, no grupo fentanil que não recebeu medicação pré-anestésica (Fn), é mais curto que no grupo de pacientes que a recebeu (Fp), o que decorre provavelmente da ação própria do flunitrazepam. No entanto, entre os dois grupos que receberam alfentanil, sedados ou não, nenhuma diferença foi notada quanto à recuperação imediata da anestesia. Neste caso deve-se levar em consideração que os pacientes sedados com flunitrazepam receberam uma dose de alfentanil inferior à dose dos demais pacientes,

A discrepância dos nossos resultados com os de outros autores pode ser atribuída ao fato de que nestes estudos, feitos com procedimentos cirúrgicos pouco dolorosos (em geral curetagem uterina), baixas doses de alfentanil foram utilizadas, o que resultaria em uma recuperação mais rápida da anestesia. Quando doses mais importantes de

Tibiriçá E, Briot D – Alfentanil, recuperação mais rápida da anestesia? Estudo comparativo duplo-cego com fentanil.

O alfentanil, novo analgésico de ação central, sintetizado a partir do fentanil e do sufentanil, apresenta como características fundamentais um início e um tempo de ação mais rápidos que o fentanil. A necessidade de opiáceos de curta duração de ação resulta de sua crescente utilização em anestesia geral, especialmente ambulatorial. O objetivo deste estudo é testar a eficiência do alfentanil em procedimentos cirúrgicos que provocam forte estimulação do sistema nervoso simpático, mas que, ao mesmo tempo, exigem uma recuperação rápida da anestesia: no nosso caso, laringoscopia rígida, seguida de esofagoscopia sob intubação traqueal.

O alfentanil é um analgésico adequado para utilização em perfusão contínua, o que possibilita uma redução da resposta hemodinâmica à estimulação cirúrgica. Esta técnica é utilizada no nosso estudo duplo-cego com o fentanil.

alfentanil são exigidas pelo grau de estimulação causado pelo procedimento cirúrgico, esta característica da droga tende a desaparecer.

Concluimos que:

1) *Posologia*: Na relação de dose total F: AF de 1:5 o alfentanil não proporciona a mesma estabilidade cardiovascular que o fentanil. Este estudo mostrou que uma relação de dose de 1:8,5 determina doses equipotentes dos dois analgésicos.

2) *Perfusão contínua*: a técnica da perfusão contínua a débito constante de alfentanil na dose de 50 µg. min⁻¹ não exclui a necessidade de administração suplementar deste analgésico. As vantagens da utilização desta técnica não foram evidenciadas, provavelmente por insuficiência da dose utilizada.

3) Este estudo clínico comparativo de uma técnica de perfusão contínua de alfentanil em relação ao fentanil, que apresenta uma duração de ação mais longa, não mostrou nenhuma diferença significativa da rapidez de recuperação imediata da anestesia entre estes dois analgésicos.

4) A qualidade de recuperação anestésica com a técnica utilizada é sempre boa; os pacientes recuperam rapidamente as funções intelectuais e se mostram satisfeitos com a anestesia.

Tibiriçá E, Briot D – Alfentanil, recuperación más rápida de la anestesia? Estudio comparativo duplo ciego con fentanil.

El alfentanil, nuevo analgésico de acción central sintetizado a partir del fentanil y del sufentanil, presenta como características fundamentales un inicio y un tiempo de acción más rápidos que el fentanil. La necesidad de opiáceos de acción de duración corta resulta de su utilización creciente en la anestesia general, especialmente en el paciente ambulatorial.

Este estudio tiene por objetivo testar la eficiencia del alfentanil en procedimientos cirúrgicos que provocan fuerte estimulación del sistema nervioso simpático, mas que, al mismo tiempo, exigen recuperación rápida de la anestesia, como en el caso nuestro, una laringoscopia rígida seguida de esofagoscopia bajo intubación traqueal.

El alfentanil es un analgésico adecuado para la utilización de perfusión contínua, que hace posible una reducción de la respuesta hemodinámica a la estimulación cirúrgica. En nuestro estudio es

Os seguintes parâmetros são estudados: a) resposta cardiovascular ao estímulo cirúrgico, para a determinação de doses equipotentes de alfentanil com relação ao fentanil; b) tempo de recuperação imediata da anestesia: a farmacocinética do alfentanil, que possui uma meia-vida de eliminação mais curta que o fentanil, permitia-nos esperar uma recuperação mais rápida de anestesia.

Nossos resultados indicam que a relação de dose entre fentanil e alfentanil (F:AF) de 1:5, utilizada por diversos autores em cirurgia de curta duração, é insuficiente para a obtenção de uma estabilidade cardiovascular satisfatória neste tipo de cirurgias. Na realidade, uma relação de dose F: AF entre 1:8 e 1:10 deve ser empregada.

Quanto à recuperação anestésica, quando doses equipotentes dos dois analgésicos são utilizadas nas mesmas condições de administração, não existe nenhuma diferença significativa em relação ao tempo de recuperação imediata da anestesia.

Em conclusão, os nossos resultados não confirmam uma maior rapidez de recuperação anestésica com alfentanil demonstrada por outros autores. Esta discrepância pode ser atribuída às baixas doses de alfentanil utilizadas nestes estudos, realizados com procedimentos de curta duração e pouca estimulação cirúrgica, o que resultaria em uma recuperação mais rápida da anestesia. Quando doses mais importantes de alfentanil se fazem necessárias, pelo maior grau de estimulação inerente ao procedimentos cirúrgico, esta característica da droga tende a minimizar-se.

Unitermos: HIPNOANALGÉSICOS: alfentanil, fentanil, venoso; RECUPERAÇÃO: pós-anestésica; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: venosa, infusão contínua,

utilizada esta técnica, realizada em duplo ciego con el fentanil.

Son estudiados los siguientes parámetros: a) respuesta cardiovascular al estímulo cirúrgico, para determinación de dosis equipotentes de fentanil con relación al fentanil; b) tiempo de recuperación imediata de la anestesia: la farmacocinética del alfentanil que posee una media-vida más corta de eliminación que el fentanil, nos permitía esperar una recuperación más rápida de la anestesia.

Los resultados nuestros indican que la relación de dosis entre fentanil y alfentanil (F:AF) de 1:5 utilizada por diversos autores en cirugía de corta duración es insuficiente para la obtención de una estabilidad cardiovascular satisfactoria en este tipo de cirugía. En la realidad, una relación de dosis F: AF entre 1:8 y 1: 10 debe ser empleada.

En cuanto a la recuperación anestésica, y cuando dosis equipotentes de los dos analgésicos son utilizadas en las mismas condiciones de administración, no existe ninguna diferencia significativa en relación al tiempo de recuperación imediata de la anestesia.

Concluyendo, los resultados nuestros no confirman una rapidez mayor de recuperación anestésica con alfentanil demostrada por otros autores. Esta discrepancia puede ser atribuída a las bajas dosis de al fentanil utilizadas en estos estudios, realizados con procedimientos de duración corta y poca estimulación cirúrgica, lo que resultaría en una recuperación más rápida de la anestesia. Cuando se hacen necesarias dosis más importantes de alfentanil, por el mayor grado de estimulación inherente al procedimiento cirúrgico, esta característica de la droga tiende a ser minimizada.

REFERÊNCIAS

1. Cookson RF, Niemegeers C J E and Vandan Bussche G – The development of alfentanil. Br J Anaesth 1983; 55: 147S-155S.
2. Stanski D R and Hug C C - Alfentanil – A knetically predictable narcotic analgesic. Anesthesiology, 1982; 57: 435-438.
3. Camu F, Gepts E, Rucquoi H and Heykants J – Pharmacokinetics of alfentanil in man. Anesth Analg, 1982; 61: 657-661.
4. Bovill J G, Sebel P S, Blackburn C L and Heykants J – The pharmacokinetics of alfentanil (R 39209): A new opioid analgesic. Anesthesiology, 1982; 57: 439-443.
5. Siepmann H J and Hartung E – Action of alfentanil and fentanyl on the mechanics of isolated papillary muscle. 7th World Congress of Anesthesiologists, 1980; 290.
6. Coe V, Shafer A and White P F – Technics for administering alfentanil during outpatient anesthesia – a comparison with fentanyl. Anesthesiology, 1983; 59: A347.
7. Andrews C J H, Sinclair M, Prys-Roberts C and Dye A – Ventilatory effects during and after continuous infusion of fentanyl or alfentanyl. Br J Anaesth, 1983 55: 211S-216S.
8. Bower S and Hull C J – The comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. Br J Anaesth, 1982; 54: 871-877.
9. Kay B and Ven Kataraman P - Recovery after fentanyl and alfentanil in anesthesia for minor surgery. Br J Anaesth, 1983;

10. Hull C J and Jacobson L – A clinical trial of alfentanil as adjuvant for short anaesthetic procedures. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 173S-178S.
11. Cooper G M, O'Connor M, Mark and Harvey J – Effect of alfentanil and fentanyl on recovery from anesthesia. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 179S-182S.
12. Patrick M, Eagar B, Toft D F and Sebel P S – Alfentanil supplemented anesthesia for short procedures: a double-blind comparison with fentanyl. *Anesthesiology*, 1983; 59: A346.
13. Mitenko P A and Ogilvie R I – Rapid achieved plasma concentration plateaus with observations on theophylline kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1972; 13: 329-335.
14. Ausens M E, Stanski D R and Hug C C – Plasma concentrations of alfentanil required to supplement N₂O in surgical patients. *Anesthesiology* 1985;63: A382.
15. Niemegeers C J E and Janssen P A J – Alfentanil (R 39209) a particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats. *Drug Development Research*, 1981; 1: 80-83.
16. Steegers P A, Booij L H D J and Pelgrom R – Continuous infusion of alfentanil. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1982; 33: 81-87.
17. White P F and Shafer A – Comparative pharmacology of intravenous anesthetics— a model for determining dose requirements and therapeutic concentration ranges during surgery. *Anesthesiology* 1983; 59: A381.
18. Brown J H, Pleuvry PJ and Kay B – Respiratory effects of a new opiate analgesic, R 39209, in the rabbit: a comparison with fentanyl. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 1101-1106.
19. Leysen J E, Gommeren W and Niemegeers C J E – 3 (H)Sufentanil, a superior ligand for mu opiate receptors: binding properties and regional distribution in rat brain and spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1983; 7:209.