

Estudo Clínico Multicêntrico com Alfentanil

J. R. Nocite, TSA¹, V. C. Medrado, TSA², L. F. Oliveira, TSA³,
J. L. Gozzani, TSA⁴ & M. L. M. Souza, TSA⁵

Nocite J R, Medrado V C, Oliveira L F, Gozzani J L, Souza M L M – A multicentre clinical trial of alfentanil

A multicentre clinical trial was carried out in five Brazilian teaching hospitals, in order to assess the efficacy and safety of the association of alfentanil and nitrous oxide 50% in anesthesia for a wide range of surgical procedures. A total of 67 patients were studied. Anesthesia was induced with alfentanil (mean dose of $39,9 \pm 11,4 \text{ mg.kg}^{-1}$) and thiopental ($3,7 \pm 1,01 \text{ mg.kg}^{-1}$), and was maintained with 50% nitrous oxide in oxygen plus an infusion of alfentanil. The mean infusion rate necessary to provide surgical analgesia was $1,0\text{-}1,5 \text{ mg.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ in 46,3% of the patients. Cardiovascular stability with the technique was remarkable. Nine in 24 patients (37,5%) exhibited apnoea after induction and 17 in 67 patients (25,4%) showed ventilator depression in the immediate postanesthetic period. Regression of anesthesia was fast and residual analgesia was poor. Just 14,3% of the patients had analgesia for a period greater than one hour after the end of the procedure.

Key Words: ANESTHETIC TECHNIQUE: balanced, venous, inhalational; ANESTHETIC, venous: alfentanil; thiopental; ANESTHETIC, gaseous: nitrous oxide

Alfentanil é um opiáceo sintético de estrutura química similar à do fentanil, guardando com este as seguintes diferenças:¹⁻⁵.

1. a potência analgésica do alfentanil é cerca de 1/4 da do fentanil;

2. o volume de distribuição do alfentanil é muito menor que o do fentanil, para isto contribuindo sua menor tipossolubilidade e sua maior taxa de ligação com proteínas plasmáticas;

3. a meia-vida de eliminação plasmática do alfentanil (94 min) é significativamente menor que a do fentanil (219 min);

4. a duração do efeito analgésico do alfentanil é cerca de 1/3 da do fentanil.

O alfentanil tem sido utilizado em anestesia geral para diversos tipos de cirurgias (inclusive cardíacas), geralmente na forma de injeção venosa "em bolus" intermitente ou de infusão venosa contínua com velocidade adequada de acordo com a fase do procedimento e a variação individual da resposta à estimulação nociceptiva^{6,8}.

Este estudo multicêntrico, do tipo aberto e não-comparativo, realizado em cinco instituições nacionais, teve por finalidade avaliar a eficácia, a tolerabilidade e a segurança do emprego do alfentanil em anestesia para uma variedade de situações clínicas.

METODOLOGIA

Foram estudados 67 pacientes cujas características gerais estão expressas na Tabela I, encaminhadas às cirurgias eletivas relacionadas na Tabela II, todas com indicação para anestesia geral.

1 Responsável CET-SBA Serviço de Anestesiologia Santa casa de Misericórdia de Ribeirão Preto - SP

2 Responsável pelo CET-SBA do Serviço de Anestesiologia Hospital Prof. Edgar Santos, Salvador - BA

3 Instrutor CET-SBA Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ

4 Responsável pelo CET-SBA do Serviço de Anestesiologia do Hospital São Paulo, Escola Paulista da Medicina

5 Instrutor CET-SBA do Serviço de Anestesiologia do Hospital Beneficência Portuguesa - São Paulo - SP

Correspondência para José Roberto Nocite
Caixa Postal 707
14110- Ribeirão Preto - SP

Recebido em 27 de junho de 1989
Aceito para publicação em 12 de setembro de 1989
© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Tabela I - Características gerais dos pacientes

Parâmetros	Valores (n = 67)	
Idade em anos: x/ ± DP (extremos)	34,0 ± 12,5	(16-76)
Peso em kg: x/ ± DP (extremos)	59,1 ± 8,8	(36-80)
Masculino	24	(35,8%)
Sexo		
Feminino	43	(64,2%)
Estado físico (ASA)		
I	63	(84,0%)
II	4	(6,0%)

Tabela II - Distribuição dos pacientes por tipos de cirurgias

Procedimentos	Nº de casos	%
Rinoplastia/sinusotomia/septoplastia	15	22,4
Colecistectomia	9	13,4
Gastrectomia	8	11,9
Ginecológicas	7	10,4
Ressecção nódulo mamário	6	9,0
Herniorrafias	5	7,5
Artrodese de coluna/hérnia discal	3	4,5
Facectomia	3	4,5
Fixação coluna cervical	2	3,0
Miscelânea	9	13,4
Total	67	100,0

Tabela III - Velocidade da infusão de alfentanil para manutenção da anestesia (n = 67)

Velocidade ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	Nº de pacientes	%
0,7 - 0,9	7	10,5
1,0 - 1,5	31	46,3
1,6 - 2,0	14	20,9
2,1 - 2,5	1	1,5
2,6 - 3,0	13	19,4
> 3,0	1	1,5
x/ ± DP	1,7 ± 0,8	
Extremos	0,7 - 4,0	

A medicação pré-anestésica constou de diazepam, 10 mg, por via oral ou muscular, em 46 pacientes (68,6%), associado a meperidina, 100 mg por via muscular, em 19 pacientes (28,3%), cerca de sessenta minutos antes do início previsto para cirurgia. Em 21 pacientes (31,3%) não foi administrada pré-medicação no quarto: destes, 7 (10,4%) receberam atropina, 0,5-1,0 mg, por via venosa, na sala de cirurgia antes da indução.

A indução foi obtida com alfentanil, em "bolus" de 20 a 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, associado a tiopental, 2 a 4 mg.kg^{-1} , por via venosa. Praticou-se intubação orotraqueal em todos os casos, facilitada por succinilcolina (1,0 mg.kg^{-1}).

Instituiu-se ventilação controlada mecânica em 41 pacientes (61,2%, assistida manual em 20 (29,8%), espontânea em 4 (6,0%) e controlada manual em 2 (3,0%). A anestesia foi mantida com mistura óxido nitroso/oxigênio a 50% e infusão venosa de solução de alfentanil a 0,002% em solução salina, regulando-se a velocidade da infusão de acordo com a evolução dos sinais de dor (taquicardia, hipertensão, sudorese, midríase, movimentação). A infusão de alfentanil e a administração de óxido nitroso eram interrompidas cerca de cinco minutos antes do final previsto para a cirurgia.

Foram monitorizados em todos os pacientes:

- Pressão arterial sistólica e diastólica, por método não-invasivo tradicional;
- Frequência e ritmo cardíacos, com auxílio de eletrocardiógrafo.

Foram monitorizados nos pacientes mantidos sob ventilação espontânea ou assistida manual (total de 24), com o auxílio de ventilômetro de Wright:

- Volume corrente;
- Frequência respiratória;
- Volume minuto respiratório.

Foram anotados em protocolo os valores dos parâmetros acima obtidos nos seguintes tempos:

- Antes da indução (controle)
- 15 minutos após a indução
- 30 minutos após a extubação traqueal.

Foram ainda anotadas em protocolo a administração de outras drogas durante a anestesia bem como a ocorrência de efeitos colaterais, com especial atenção para: alterações cardio-circulatórias, rigidez muscular, depressão respiratória pós-anestésica, náuseas/vômitos pós-anestésicos.

Na fase de recuperação pós-anestésica, foi anotada em protocolo a avaliação dos seguintes parâmetros:

1. Tempo de regressão da anestesia, de acordo com critério proposto por Saraiva⁹.
2. Qualidade do despertar, de acordo com questionário apresentado ao paciente com as gradações: Excelente - Boa - Regular - Má.
3. Duração da analgesia residual pós-anestésica, entendida como o período decorrido entre o término da anestesia e o momento da primeira queixa espontânea de dor no local operado.

O método estatístico utilizado para comparação dos valores após a indução (15 minutos) e

Tabela IV - Evolução dos parâmetros circulatórios (n = 67)

		Antes da indução	15 min após a indução	30 min após a extubação
P.A. sistólica (mmHg)	x/ ± d.p.	124,3 ± 17,2	121,1 ± 21,6	127,3 ± 18,4
	Extremos	100 - 200	90 - 180	90 - 190
P.A. diastólica (mmHg)	x/ ± d.p.	77,4 ± 11,9	77,6 ± 15,0	82,3 ± 13,1*
	Extremos	60 - 130	60 - 120	60 - 120
Freq. cardíaca (bat./min.)	x/ ± d.p.	80,1 ± 13,5	85,9 ± 18,3	86,3 ± 13,2*
	Extremos	54 - 140	56 - 144	60 - 120

*p < 0,01 - Diferença significativa em relação ao valor pré-indução.

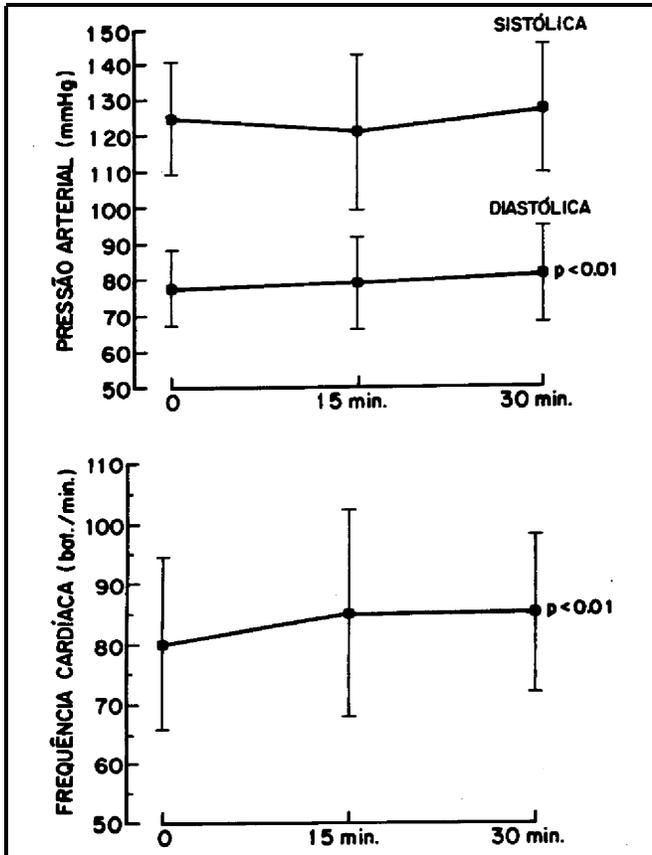


Fig. 1 Evolução de pressão arterial e frequência cardíaca (x/ ± DP). Tempos: 0 (pré-indução); 15 min. (pós-indução); 30 min. pós-extubação traqueal). p < 0,01: Diferença significativa em relação ao valor pré-indução.

após a extubação (30 minutos) com os valores pré-indução, dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios, foi o da análise de variância para medidas repetidas com contrastes (nível de significância adotado: p < 0,01).

RESULTADOS

A dose média de alfentanil utilizada na indução foi $39,9 \pm 11,4 \mu\text{g. kg}^{-1}$ e a de tiopental, $3,7 \pm 1,01 \text{ mg.kg}^{-1}$.

A velocidade de infusão da solução de alfentanil para manutenção da anestesia está expressa na Tabela III. Nela se observa que em 46,3% dos casos, esta velocidade ficou 1,0 e 1,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Em 28 pacientes (41,7%) procedeu-se à reversão do bloqueio neuromuscular com atropina/prostigmina ao final do procedimento. Houve necessidade de administração de antagonista de narcótico (nalorfina) em 10 pacientes (14,9%) na mesma ocasião. Em quatro pacientes (59%) administrou-se hidrocortisona no transoperatório, com finalidade anti-inflamatória (cirurgias plásticas).

A evolução dos parâmetros circulatórios pode ser observada na Tabela IV e na Figura 1 e a dos parâmetros respiratórios, na Tabela V e na Figura 2. A frequência respiratória, o volume corrente e o volume minuto respiratório só foram computados naqueles pacientes que se mantiveram sob

Tabela V - Evolução dos parâmetros respiratórios

		Antes da indução	15 min. após a intubação	30 min. após a extubação
Frequência respiratória (mov/min) (n = 24)	x/ ± d.p.	17,8 ± 4,0	6,9 ± 8,2(*)	16,6 ± 4,4
	Extremos	9 - 28	0 - 25**	12 - 32
Volume corrente (ml) (n = 24)	x/ ± d.p.	439,0 ± 123,9	128,5 ± 159,4(*)	390,0 ± 147,4
	Extremos	200 - 800	0 - 560(**)	200 - 800
Volume minuto (ml) (n = 24)	x/ ± dp.	7.387,5 ± 2.677,6	1.237,0 ± 1.948,4(*)	5.970,0 ± 2.401
	Extremos	1.000 - 12.000	0 - 7.000(*)	2.400 - 12.000

*p < 0,01 - Diferença significativa em relação ao valor pré-indução

** Nove pacientes apresentaram o valor 0 (zero)

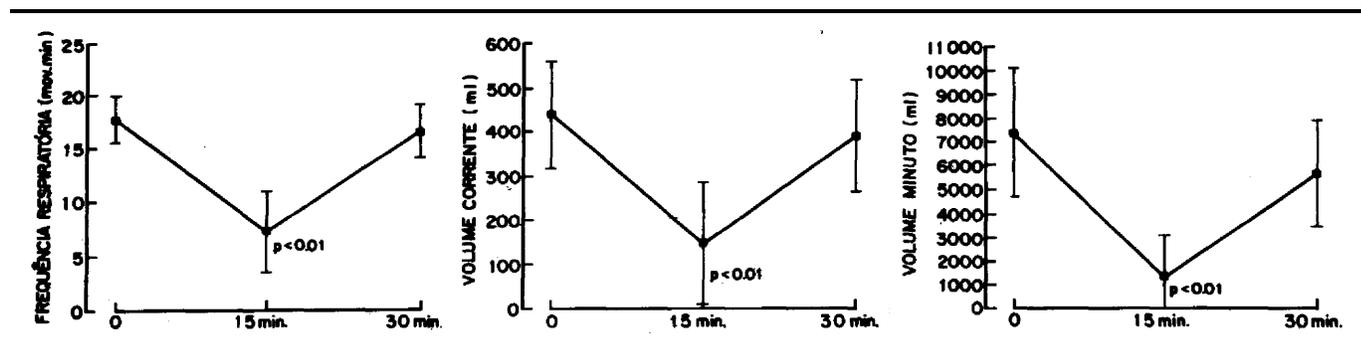


Fig. 2 Evolução de freqüência respiratória, volume corrente e volume minuto respiratório ($\bar{x} \pm DP$). Tempos: 0 (pré-indução); 15 min. (pós-indução); 30 min. (pós-extubação traqueal). $p < 0,01$: Diferença significativa em relação ao valor pré-indução.

Tabela VI - Tempo de regressão da anestesia.

Tempo (min.)	Estágios			
	I	II	III	IV
$\bar{x} \pm DP$.	17,7 \pm 16,5	18,9 \pm 26,5	23,7 \pm 25,6	39,9 \pm 50,3
Extremos	0 - 9 0	0 - 120	4 - 150	4 - 210

Estágios^o

- I - Responde e estímulo doloroso produzido na região anterior do antebraço.
- II - Obedece a comando: abrir os olhos e a boca quando solicitado.
- III - Responde a perguntas simples.
- IV - Bem orientado no tempo e no espaço.

ventilação assistida (20) ou espontânea (4) durante o procedimento.

Na Tabela VI estão expressos os resultados quanto ao tempo de regressão da anestesia e na Tabela VII os relativos à duração da analgesia residual obtidos em 42 pacientes.

A qualidade do despertar foi considerada excelente por 43,8% dos pacientes, boa por 20,8%, regular por 29,2% e má por 6,3%.

Na Tabela VIII está expressa a incidência de efeitos colaterais no total de pacientes observados.

Tabela VII - Duração da analgesia residual

Duração (min)	Nº de pacientes	%
0 - 15	18	42,9
16 - 30	12	28,6
31 - 45	4	9,5
46 - 60	2	4,8
Acima de 1 hora	6	14,3
Total	42	100,0
$\bar{x} \pm d.p.$	70,2 \pm 158,1	
Extremos	0 - 12 horas	

Tabela VIII - Incidência de efeitos colaterais (n = 67)

Sinais/sintomas	Nº de pacientes	%
Respiratórios		
Depressão respiratória pós-anestésica	17	25,4
Cardiovasculares		
Aumento da freqüência cardíaca*	5	7,5
Diminuição da freqüência cardíaca*	4	6,0
Aumento da pressão arterial*	3	4,5
Diminuição da pressão arterial*	1	1,5
Extrassístoles ventriculares	1	1,5
Nervosos		
Rigidez muscular	5	7,5
Gastrointestinais		
Náuseas	7	10,5
Vômitos	6	9,0
Outros		
Prurido após extubação	1	1,5

* Aumento ou diminuição 30% em relação ao valor pré-indução.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo multicêntrico mostram que o alfentanil, administrado sob a forma de dose inicial, "em bolus", seguida de infusão venosa contínua, associada ao óxido nitroso 50%, proporciona anestesia adequada e segura para a realização dos mais diversos tipos de cirurgias. A

velocidade de infusão ótima (1,0 - 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) encontrada para o maior segmento da população estudada (46,3%) não difere muito da experiência de outros autores^{5, 10, 11}. É certo que há variação apreciável na velocidade de infusão necessária para manter analgesia adequada, de paciente para paciente. Isto parece refletir as diferenças individuais quanto à farmacocinética e à farmacodinâmica do alfentanil^{12, 13}. Por outro lado, a velocidade de infusão adequada varia num mesmo paciente de acordo com a fase do ato anestésico-cirúrgico. Assim, por exemplo, as concentrações plasmáticas de alfentanil necessárias para abolir respostas aos estímulos nociceptivos, são máximas por ocasião da intubação traqueal, intermediárias durante a incisão cutânea e mínimas quando da sutura da pele⁶.

E preciso destacar que, nesta série de pacientes, não foi utilizada bomba de infusão, regulando-se a velocidade de infusão venosa da solução de alfentanil manualmente e de acordo com as manifestações individuais sugestivas de dor.

A estabilidade cardiovascular com a técnica é apreciável, o que tem levado ao emprego de infusão contínua de alfentanil para anestesia de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca^{8, 14}. A droga é capaz de controlar as respostas circulatórias à intubação traqueal quando associada a outros agentes de indução nestes pacientes¹⁵.

O alfentanil diminui o volume Minuto Respiratório, em função de quedas tanto do Volume Corrente como da Frequência Respiratória, e isto ficou patente nas medidas destes parâmetros, efetuadas 15 minutos após a indução, naqueles pacientes mantidos em ventilação espontânea ou assistida manual. Esta depressão respiratória já foi descrita por outros autores¹⁶ e é paralela à depressão da resposta ventilatória ao gás carbônico¹⁷. A incidência de apnéia pós-alfentanil parece ser maior na presença de medicação benzodiazepínica¹⁸. Estes fatos apontam para a necessidade de instalação de ventilatória controlada ou assistida no per-operatório, evitando-se a respiração espontânea.

Observações anteriores mostraram que um número significativamente menor de pacientes que receberam alfentanil necessitam de antagonist para reverter a depressão respiratória ao final da cirurgia, retativamente a pacientes que receberam fentanil, ambos os opiáceos administrados em doses equipotentes¹⁹. Não obstante, o problema existe e ficou à mostra nesta série. Assim é que 17 pacientes (25,4% dos casos) apresentaram

algum grau de depressão respiratória pós-anestésica: em 10 (14, % dos casos) administrou-se antagonista. Assim, o anestesiológista deve estar preparado para reconhecer e tratar a possível depressão respiratória na Sala de Recuperação, seja com antagonista de narcótico seja com assistência ventilatória.

Ocorreram efeitos colaterais em 31 dos 67 pacientes observados (46,3): o mais comum foi a depressão respiratória pós-anestésica (25,4%). Em cinco pacientes notou-se algum grau de rigidez muscular torácica após a dose inicial de alfentanil, efeito revertido pela injeção subsequente de tiopental e/ou de succinilcolina. Não houve relato de dor à injeção da dose inicial do opiáceo. A incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios não foi diferente da observada por outros autores^{18, 19} e parece estar mais ligada ao sexo e ao tipo de procedimento do que à técnica propriamente dita (incidência maior em mulheres submetidas a operações ginecológicas).

A regressão da anestesia foi relativamente rápida: no tempo médio de 23,7 min, os pacientes respondiam a perguntas simples. Não obstante, a variação individual dos tempos de regressão para os quatro estágios pesquisados foi muito grande, o que é atestado pelos altos valores dos desvios-padrão. Por outro lado, a técnica proporcionou pouca analgesia residual: apenas 14,3% dos pacientes tiveram analgesia residual por tempo superior a uma hora após o término do procedimento.

Em conclusão, podemos dizer que:

1. O alfentanil em técnica de infusão contínua associada ao óxido nitroso 50% proporciona anestesia de boa qualidade para uma grande diversidade de atos Cirúrgicos.
2. A variação individual na velocidade de infusão do opiáceo necessária para controlar as respostas aos estímulos nociceptivos durante o ato anestésico-cirúrgico é grande.
3. A estabilidade cardiovascular com a técnica é apreciável.
4. Tendo em vista a depressão respiratória induzida pela droga, é recomendável a adoção de ventilação controlada ou assistida no per-operatório.
5. Ocorre depressão respiratória no período pós-anestésico imediato num certo número de pacientes: é mandatória a vigilância em Sala de Recuperação pós-anestésica.
6. A regressão relativamente rápida da anestesia corresponde a um baixo grau de analgesia residual: o consumo de analgésicos no pós-operatório é precoce.

Nocite J R, Medrado V C, Oliveira L F, Gozzani JL, Souza MLM - Estudo clínico multicêntrico com alfentanil.

Em estudo clínico multicêntrico realizado em cinco instituições hospitalares brasileiras, foram avaliadas as características da anestesia obtida com a associação de alfentanil em infusão venosa contínua e óxido nitroso a 50%. Foram estudados 67 pacientes submetidos a diversos tipos de cirurgias. A anestesia foi induzida com alfentanil ($39,9 \pm 11,4 \text{ mg. kg}^{-1}$) e tiopental ($3,7 \pm 1,01 \text{ mg.kg}^{-1}$) e mantida com óxido nitroso a 50% em oxigênio mais a infusão de alfentanil. A velocidade de infusão teve variação individual apreciável mas em 46,3% dos pacientes ficou entre 1,0 e 1,5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. A estabilidade dos parâmetros cardiovasculares com a técnica foi notável, o mesmo não se podendo dizer dos parâmetros respiratórios: 9 entre os 24 pacientes (37,5%) apresentaram apnéia após a indução e 17 entre 67 pacientes (25,4%), depressão respiratória pós-anestésica. A regressão da anestesia foi relativamente rápida e a técnica não conferiu analgesia residual: apenas 14,3% dos pacientes tiveram analgesia por tempo superior a uma hora ao final da cirurgia.

Unitermos: TÉCNICA ANESTÉSICA: balanceada, venosa, inalatória; ANESTÉSICO, venoso: alfentanil, tiopental; ANESTÉSICO, gasoso: óxido nitroso

Nocite J R, Medrado V C, Oliveira L F, Gozzani JL, Souza MLM – Estudo clínico multicêntrico com alfentanil.

En estudio clínico multicêntrico realizado en cinco instituciones hospitalares brasileñas, fueron evaluadas las características de la anestesia obtenida con la asociación de alfentanil en infusión venosa continuada y óxido nitroso al 50%. Fueron estudiadas 67 pacientes sometidos a diversos tipos de cirurgías. La anestesia fué inducida con alfentanil ($39,9 \pm 11,4 \text{ mg.kg}^{-1}$) y tiopental ($3,7 \pm 1,01 \text{ mg.kg}^{-1}$) y mantenida con óxido nitroso al 50% en oxígeno mas la infusión de alfentanil. La velocidad de infusión tuvo variación individual apreciable pero en 46,3% de los pacientes quedó entre 1,0 y 1,5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. La estabilidad de los parámetros cardiovasculares con la técnica fué notable, lo mismo no se puede decir de los parámetros respiratorios: 9 entre los 24 pacientes (37,5%) presentaron apnea después de la inducción y 17 entre 67 pacientes (25,4%), depresión respiratória post-anestésica. La regresión de la anestesia fué relativamente rápida y la técnica no dió analgesia residual: apenas 14,3% de los pacientes tuvieron analgesia por tiempo superior a una hora al final de la cirugía.

REFERÊNCIAS

1. Bovill J G, Sebel P S, Blackburn C L, Heykants J – The pharmacokinetics of alfentanil (R 39209): a new opiate analgesic. *Anesthesiology* 1982; 57: 439-143.
2. Bower S, Hull CJ – Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil (R 39209) in man. *Anesth Analg* 1982; 61: 657-661.
3. McClain D A, Hug C C – Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 106-114.
Meuldermans W E G, Hurkmans R M A, Heykants J – Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1982; 25: 4-19.
5. Hug CC, Jr., Chaffman M – Alfentanil: Pharmacology and uses in anaesthesia, ADIS Press, Auckland, 1984; 2-21 and 71-100.
6. Ausems M E, Hug C C Jr., Stanski D R, Burm A G L – Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery – *Anesthesiology* 1986;65: 262-373
7. Ausems M E, Vuyk J, Hug C C Jr., Stanski D R - Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery – *Anesthesiology* 1988; 68: 851-861.
8. Hynynen M, Takkunen O, Salmenpera M, Haataja H, Heinonen J – Continuous infusion of fentanyl or alfentanil for coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1252-1259.
9. Saraiva R – Estágios clínicos da regressão da anestesia. *Rev Bras Anest* 1976; 26: 37-43.
10. Nocite J R, Serzedo PSM, Tsuneta E, Santos M J – Infusão contínua da alfentanil em técnica anestésica para cirurgias abdominais de longa duração. *Rev Bras Anest* 1987; 37: 83-87.
11. Fragen R J, Booij L H D J, Braak G J J, Vree T B, Heykants J, Crul J F - Pharmacokinetics of the infusion of alfentanil in man. *Br J Anesth* 1983; 55: 1077-1081.
12. Shafer A, Sung M L, White P F – Differences in pharmacokinetics contribute to postoperative respiratory depression after an alfentanil infusion. *Anesthesiology* 1985; 63, 3A: A 283.
13. Persson M P, Nilsson A, Hartvig P – Pharmacokinetics of alfentanil in total I.V. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1988; 60: 755-761.
14. DeLange S, Brujij N P - Alfentanil-oxygen anesthesia. Plasma concentrations and clinical effects during variable rate continuous infusion for coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1983; 55 (Suppl 2): 1835-1895.

15. Nocite J R, Serzedo P S M M, Caetano AMM, Ferreira Filho G – Associação etomidato-alfentanil controla alterações circulatórias pós-intubação traqueal em cardiopatas. Rev Bras Anest 1988; 38: 219-222.
16. Kay B, Pleury B - Human volunteer studies of alfentanil (R 39209), a new short-acting narcotic analgesic. Anesthesia 1980; 35:952-956.
17. O'Connor M, Escarpa A Prys-Roberts C – Ventilatory depression during and after infusion of alfentanil in man. Br J Anaesth 1983; 55(Suppl 2): 217S-222S..
18. Hull C J, Jacobson L - A clinical trial of alfentanil as an adjuvent for short anesthetic procedures. Br J Anaesth 1983; 55(Suppl 2): 173S-178S.
19. Van Leeuwen L, Deen L Helmers J H J H – A comparison of alfentanil and fentanyl in short operations with special reference to their duration of action and postoperative respiratory depression. Anesthetist 1981; 30: 397-399.