

Emprego da Nalbufina em Anestesia Balanceada

L. E. Imbeloni, TSA¹ & C. P. Maia, TSA²

Imbeloni L E, Maia C P – Nalbuphine in balanced anesthesia.

Nalbuphine (Nubain^R) is a narcotic analgesic of the antagonist-agonist type. It has equal potency and duration of action as morphine, with the advantage of giving fewer side effects in both, the cardiovascular and respiratory systems.

Twenty-five patients, of both sexes, were studied. The mean age was 46.44 and the mean weight 59.60g in various kinds of surgeries under balanced anesthesia.

We measured the vital signs, before and after the initial dose of 0.20 mg. kg⁻¹, showing an alteration in the respiratory frequency of 18.96 ± 0.82 rpm to 15.76 ± 0.73 rpm with no hemodynamic alterations.

In 3 patients the association of N₂O and nalbuphine was effective, in the other 22 cases it was necessary to use naloxone because of respiratory depression in 2 patients.

In a group of 5 patients we measured the peak flow meter, mean arterial pressure, cardiac rate, respiratory rate and arterial gasometry after and before high doses. We noticed a moderate respiratory depression (PCO₂ level differences higher than 0.47 kPa (3,6 mmHg)) and reduction of peak flow meter, with good stabilization of the cardio-circulatory function. In this group it was necessary to use naloxone in the end of the surgery in all patients. Of this group, 2 patients had to stay with respiratory tube for 5 hours.

Tearing, respiratory depression, itching and urinary retention were the main inconvenients.

Key - Words: ANALGESICS, NARCOTIC: nalbuphine; ANESTHESIA: general, balanced; ANESTHETICS: inhalation, gaseous, nitrous oxide; ANESTHETICS: inhalation, volatile, enflurane

O uso de narcóticos e sedativos complementado pelo óxido nitroso tem sido largamente utilizado para anestesia balanceada. Os opiáceos agonistas-antagonistas recentemente aparecidos proporcionam um grupo farmacológico interessante com potência e toxicidade limitadas. Nalbufina, novo analgésico narcótico relacionado química e farmacologicamente com o opiáceo (oximorfona) e com o antagonista (naloxona) possui potência analgésica e duração de ação proporcional à da morfina³⁻¹⁰, com vantagens sobre ela de produzir pequenos efeitos adversos hemodinâmicos¹⁵, menor depressão respiratória (DR)¹⁶ e menor possibilidade de vício¹⁰. Recente trabalho em voluntários sadios utilizando doses cumulativas (4 vezes da necessária) sugere que a nalbufina, diferente da morfina, produz um efeito "teto" protetor para a depressão respiratória¹⁶, isto é, o aumento da dose não implica em maior depressão respiratória, proporcionando deste modo um fator de segurança entre os narcóticos.

Anestesia e analgesia pós-operatória podem ser produzidas pelo uso de nalbufina em anestesia balanceada com mínimos efeitos colaterais. Em razão disto, por proporcionar um tratamento efetivo da dor em diversas situações clínicas, nós examinamos a eficácia da nalbufina como analgésico durante anestesia balanceada (óxido nitroso, relaxante muscular e narcótico), na tentativa de encontrar um bom substituto do fentanil, evitando os problemas de depressão respiratória no per e pós-operatório.

METODOLOGIA

Vinte e cinco pacientes, 10 homens e 15 mulheres, estado físico ASA I (18 pacientes) e

Trabalho realizado no Serviço de Anestesia (CET/SBA) do Hospital de Ipanema, Rio de Janeiro, RJ

1 Anestesiologista, Intensivista do Hospital Estadual Miguel Couto

2 Chefe do Serviço e Responsável pelo CET/SBA

Correspondência para Luiz Eduardo Imbeloni
Av. Epitácio Pessoa, 2566/410-A
22471 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 28 de agosto de 1984

Aceito para publicação em 28 de março de 1985

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Revista Brasileira de Anestesiologia
Vol. 35: N^o 5, Setembro - Outubro, 1985

ASA II (7 pacientes) sem doenças cardiovascular ou pulmonar foram estudados. A idade variou entre 20 e 72, com média de 46,44 anos.

A monitorização cardíaca consistiu na medida da PA pelo método de Riva-Rocci a cada 5 minutos e quando necessário através da medida da PAM por cateterização da artéria radial; ECG contínuo em derivação CM5 durante a cirurgia.

Foi utilizada a técnica de anestesia balanceada com óxido nitroso, tiopental sódico, relaxante muscular e nalbufina. Todos os pacientes foram pré-medicados com diazepam 10 ou 15 mg por via muscular uma hora antes da chegada à Sala de operação. Após canulização de uma veia e hidratação com solução de Ringer lactato (6 ml. kg^{-1}), foram aferidos os sinais vitais. Após esta aferição administrava-se nalbufina na dose de $0,20 \text{ mg. kg}^{-1}$ em 1 minuto, avaliando-se as alterações dos sinais vitais 5 minutos após.

A indução da anestesia foi completada com tiopental sódico a 5 mg. kg^{-1} , seguida de bremeto de pancurônio $0,1 \text{ mg. kg}^{-1}$, anestesia tópica do laringe com lidocaína a 4% e intubação da traquéia. A ventilação foi controlada em todos os pacientes com volume corrente de 10 ml. kg^{-1} e frequência do aparelho fixada em 12 irpm, utilizando-se o aparelho Bennett. Antes da incisão da pele administrava-se $0,50 \text{ mg. kg}^{-1}$ de nalbufina. A anestesia foi mantida com óxido nitroso e oxigênio a 50%, em sistema com reinalação parcial com absorção de CO_2 . No entanto, se a concentração de 50% de óxido nitroso em oxigênio não fosse suficiente para a obtenção do sono, iniciava-se enflurano a 0,5%, sendo aumentado gradativamente até o desaparecimento do lacrimejamento ou estabilização da pressão arterial a níveis pré-operatórios. Em cirurgias com mais de 90 minutos de duração, administrava-se dose complementar de nalbufina ($0,20 \text{ mg. kg}^{-1}$) através da avaliação dos sinais vitais. O bloqueio muscular foi antagonizado por atropina (1,0 mg) e prostigmine (2,0 mg) no final do procedimento cirúrgico, avaliando-se antes se o paciente respirava. Antes da extubação o paciente permanecia respirando oxigênio a 100% espontaneamente até o acordar. Se, no entanto, ele não ventilasse durante 15 minutos, administrava-se naloxona ($1 \mu\text{g. kg}^{-1}$) para reverter a depressão respiratória. Caso a naloxona não fosse necessária, o paciente era transferido para a recuperação pós-anestésica, utilizando-se o método proposto por Aldrete e Kroulik¹ para sua posterior alta.

A analgesia pós-operatória foi avaliada até o momento da necessidade de solução analgésica prescrita previamente, contando a duração a partir da última dose de nalbufina. Nos pacientes que não se beneficiaram do uso da sonda vesical, avaliou-se a possível retenção urinária (dificuldade

de micção), assim como todos os efeitos colaterais.

Em um grupo de 5 pacientes foi avaliado o "fluxo expiratório de pico" (PFM) através do aparelho "mini-Wright"¹⁸, frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC) e gasometria arterial antes e após 2 mg. kg^{-1} de nalbufina em dose única (altas doses).

A análise estatística dos resultados foi realizada através do teste t de Student. Em relação a altas doses, foi utilizado o teste de Wilcoxon.

RESULTADOS

Os diversos tipos de cirurgia estão na Tabela I. A idade média dos pacientes foi de $46,44 \pm 14,23$ anos de idade, sendo 10 homens e 15 mulheres; o peso médio foi de $59,60 \pm 12,11 \text{ kg}$ (Tabela II).

Tabela I: Diversos tipos de cirurgias

	Número	%
Colectomia com ou sem exploração de vias biliares	07	0.28
Cirurgias gástricas	06	0.24
Cirurgias proctológicas abdominal	03	0.12
Hemilaminectomias	03	0.12
Hernioplastia inguinal	02	0.08
Apendicectomia	01	0.04
Nefrolitotomia	01	0.04
Biopsia hepática	01	0.04
Osteossíntese clavícula e úmero	01	0.04
	<u>25</u>	<u>1.00</u>

Tabela II: Dados dos pacientes

	Média	+	DP
Idade (anos)	46,44		14,23
Peso (kg)	59,60		12,11
Duração da anestesia (min)	138,60		65,32
Dose total nalbufina (mg)	50,64		10,00
Dose nalbufina mg. kg^{-1}	0,88		0,14
Tempo entre última dose e fim anestesia (min)	122,00		52,23
Tempo de analgesia (min)	298,40		141,38

A dose total média foi de $50,64 \pm 10,00 \text{ mg}$, equivalendo a $0,88 \pm 0,14 \text{ mg. kg}^{-1}$. A dose mínima foi de 33 mg e a dose máxima de 72 mg. O tempo médio decorrido entre a última dose de nalbufina e o fim da cirurgia foi de

122,00 ± 52,33 minutos, variando entre um mínimo de 60 minutos e um máximo de 270 minutos. O tempo médio de analgesia, considerado entre a última dose e a necessidade da primeira dose de solução analgésica do pós-operatório, foi de 298,40 ± 141,38 minutos, variando entre 110 e 60 minutos.

Vinte e cinco pacientes foram anestesiadas com nalbufina e óxido nitroso. Em 3 pacientes a anestesia com nalbufina, óxido nitroso e relaxante muscular foi suficiente. Nos 22 restantes, foi necessário a adição de enflurano até o máximo de 3%, para o desaparecimento do lacrimejamento ou do retorno da PA a níveis pré-operatórios (Tabela III). A média da FR observada foi de 18,96 ± 0,82 irpm e de 15,76 ± 0,73 irpm após 0,20 mg. kg⁻¹, assim como a PAM de 14,39 ± 0,45 kPa (108 ± 35 mmHg) para 13,82 ± 0,45 kPa (103,7 ± 3,4 mmHg) e da FC 83,28 ± 1,86 bpm para 86,60 ± 2,13 bpm (Tabela IV e Figura 1).

Tabela III: Necessidade de complementação com enflurano

Nº. Pacientes	% enflurano
3	0 (sem)
14	0,5
5	1
2	2
1	3

Tabela IV: Sinais vitais antes e após 0,20 mg. kg⁻¹ de nalbufina (m ± EPM)

	ANTES	APÓS
FR (irpm)	18,96 ± 0,82	15,76 ± 0,73
FC (bpm)	83,28 ± 1,86	86,60 ± 2,13
PAM (kPa)	14,39 ± 0,46	13,82 ± 0,45
(mmHg)	108,00 ± 3,50	103,70 ± 3,40

No grupo de 5 pacientes onde foi utilizada altas doses (2 mg. kg⁻¹), a gasometria arterial, o PFM e sinais vitais são mostrados na Tabela V. Esses pacientes apresentaram uma PCO₂ variando de 4,90 ± 0,27 kPa (36,80 ± 2,04 mmHg) para 5,38 ± 0,15 kPa (40,40 ± 1,20 mmHg). O valor da PCO₂ após altas doses de nalbufina mostrou um aumento de 0,47 kPa (3,6 mmHg) do seu valor pré-operatório, indicando uma depressão respiratória moderada (p = 0,031). Em relação à PO₂ ocorreu

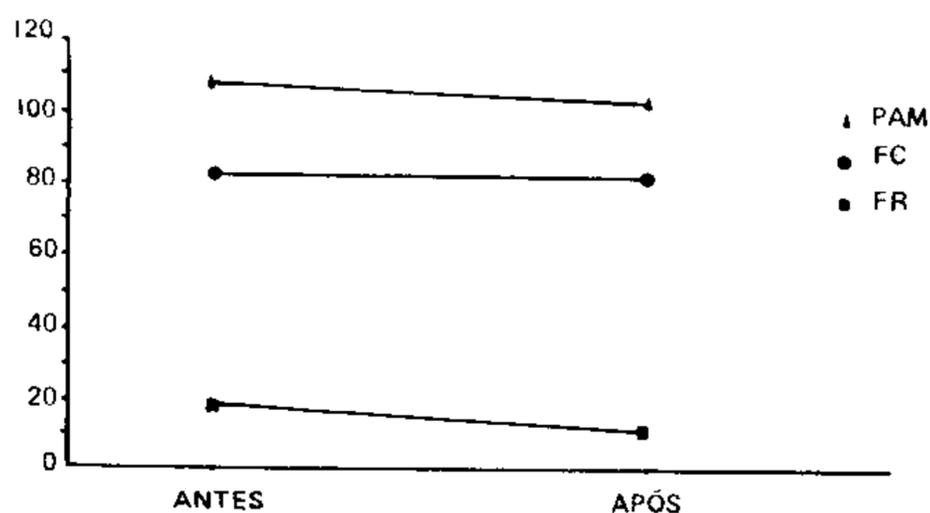


Fig 1 Sinais vitais após 0,20 mg. kg⁻¹ de nalbufina

Tabela V: Gasometria arterial, peak flow meter e sinais vitais após altas doses de nalbufina 2 mg. kg⁻¹ (m ± DP)

	ANTES		APÓS	
PFM L/min	360	± 101,96	330	± 107,70
PAM kPa	15,82 ± 4,01		14,48 ± 2,78	
(mmHg)	(118,70 ± 30,1)		(108,70 ± 20,9)	
FC bpm	81,60 ± 7,09		79,20 ± 6,52	
FR irpm	16 ± 4,38		10,8 ± 2,99	
PO ₂ kPa	11,94 ± 0,9		11,25 ± 1,56	
(mmHg)	(89,60 ± 7,03)		(84,40 ± 11,74)	
PCO ₂ kPa	4,90 ± 0,27		5,38 ± 0,15	
(mmHg)	(36,80 ± 2,04)		(40,40 ± 1,20)	

uma diminuição de 0,69 kPa (5,2 mmHg), enquanto que a FR diminuiu de 16 para 10,8 irpm, ambos mostrando um decréscimo (p = 0,062). Não houve grandes alterações quanto aos parâmetros cardiovasculares (PAM, pulso e ECG) após altas doses de nalbufina.

Quanto aos efeitos colaterais, o lacrimejamento foi uma constante no início do emprego da droga, em pacientes que não constam deste estudo. Com a utilização de doses maiores (3^a. dose) e o uso quase sistemático de enflurano a partir da 2^a dose, em concentrações de 0,5 a 1% não se observou o lacrimejamento. Quatro pacientes apresentaram prurido no nariz imediatamente após a 1^a dose. Um paciente apresentou vômitos no pós-operatório que respondeu ao uso de metoclopramida. De 18 pacientes que não estavam previamente sondados 3 pacientes apresentaram retenção urinária, sendo necessária a utilização de sonda de esvaziamento da bexiga. Em 2 pacientes houve necessidade de reversão com naloxona da depressão respiratória, no final da cirurgia; entretanto em 1 deles, optou-se pela manutenção do tubo orotraqueal até 5 horas

após o fim da cirurgia, por não apresentar volume corrente suficiente (Tabela VI). Dezoito pacientes respiraram antes do final da cirurgia, isto é, antes da reversão do bloqueio, que no entanto foi realizado por medida de segurança.

Tabela VI: Efeitos colaterais

	Número	%
Lacrimejamento	02	0,08
Vômitos	01	0,04
Depressão respiratória	02	0,08
Prurido	04	0,16
Retenção urinária (em 18 pacientes)	03	0,16

Nos 5 pacientes de altas doses houve necessidade do uso de naloxona. Esses pacientes permaneceram na recuperação pós-anestésica intubados até apresentarem um volume corrente suficiente. Neste grupo observou-se um aumento do tempo de analgesia.

Não se observou tórax duro em nenhum dos pacientes com baixas ou altas doses.

Nos 3 pacientes que se submeteram à hemilaminectomia, após a 1ª dose ocorreu uma melhora sensível das dores facilitando a mobilização da maca para a mesa cirúrgica.

DISCUSSÃO

Nalbufina, um analgésico agonista-antagonista, tem a mesma potência analgésica da morfina em doses clínicas de 10 mg ou menos², induzindo graus de sedação^{1,1}. Quando administrada por via venosa, seu início de ação é de 2 a 3 minutos e sua meia-vida aproximada da da morfina².

A teoria dos múltiplos receptores⁹ oferece uma explicação para a reversão da depressão respiratória pela nalbufina com a analgesia mantida. De acordo com esta hipótese, a ação da oximorfona no receptor μ pode ser responsável pela depressão respiratória. A administração de nalbufina, droga agonista-antagonista, poderá deslocar o narcótico agonista do seu receptor, ligando-se com firmeza no receptor e prevenindo o retorno da depressão respiratória. A aparente atividade de ambos, nalbufina e narcótico agonista, no receptor k poderia explicar a excelente analgesia no pós-operatório, sendo neste receptor o principal efeito da nalbufina⁶. A depressão respiratória devido à morfina e nalbufina pode ser rapidamente antagonizada pela naloxona^{1,1}, fato não encontrado no nosso grupo

de altas doses. No homem a observação de disforia sugere que, diferente de outros opiáceos agonistas-antagonistas, a nalbufina não tem também ação significativa no receptor sigma⁶.

Entre os narcóticos antagonistas, apenas a nalbufina e nalorfina têm quantitativamente grande relação do antagonista com a atividade analgésica. A capacidade da naloxona de reverter as propriedades agonistas do analgésico é a mais interessante propriedade da anestesia balanceada e no manuseio da superdosagem de analgésicos. Experimentos iniciais em ratos mostraram que pequenas doses de naloxona bloqueiam completamente os efeitos analgésicos da nalbufina³. Outros autores têm demonstrado a reversão fácil da depressão respiratória que pode ocorrer após altas doses de nalbufina no homem^{15, 16}, fato não visto no nosso grupo, em associação ao enflurano.

A utilização de altas doses de fentanil ou morfina durante anestesia balanceada proporciona poucas alterações hemodinâmicas, mas uma profunda depressão respiratória^{7, 14}. Nalbufina em baixas doses tem sido relatada com potência equivalente à da morfina em relação à analgesia e depressão respiratória^{2, 16}. Em contraste com a morfina a depressão respiratória não aumenta com o aumento da dose de nalbufina¹⁶. Assim, doses de até 30 mg. 70 kg⁻¹ não produzem depressão respiratória mais intensa que a da morfina¹⁶, com manutenção da estabilidade cardiovascular. No nosso estudo, ao contrário de outros⁴ houve necessidade de reversão com a naloxona em 2 pacientes e um permaneceu intubado durante 5 horas do pós-operatório. Com altas doses ocorreu depressão respiratória em 100% dos pacientes.

A anestesia com altas doses de morfina produz diminuição da resistência vascular periférica, como consequência não só da liberação de histamina, mas também em razão da sua ação direta no músculo liso da parede do vaso¹⁷. No nosso estudo não observamos alterações importantes em relação à pressão arterial tanto com baixas como com altas doses.

Nalbufina, quando administrada em dose única de 0,15 mg. kg⁻¹ produz analgesia similar em magnitude e duração com a mesma dose de morfina⁸. A administração contínua até doses de 0,60 mg. kg⁻¹ produz apenas um leve, mas insignificante aumento na analgesia⁸, mostrando que a nalbufina parece ter seu efeito analgésico máximo semelhante ao efeito "teto" para a depressão respiratória. A adição do droperidol ao uso de nalbufina não afeta a frequência respiratória nem resulta em aumento da PCO₂¹³. Na dose de 1,3 mg.kg⁻¹ em associação ao enflurano ocorreu depressão respiratória em 32% dos pacientes⁵. No nosso estudo, na dose de 2 mg. kg⁻¹ a

associação com enflurano resultou em depressão respiratória em todos os pacientes no final da cirurgia, sendo necessária a utilização sistemática de naloxona, sugerindo que o enflurano poderia acabar com o efeito "teto" protetor.

O tempo de analgesia da nalbufina está estabelecido entre 3 a 6 horas^{1,2}. No nosso estudo, o tempo médio entre a última dose de nalbufina em relação ao final da cirurgia foi de 122,00 minutos, e em relação à necessidade da primeira dose de analgésico no pós-operatório de 298,40 minutos. Com altas doses o tempo de analgesia foi maior.

O lacrimejamento per-operatório foi observado no início do estudo. A adição de enflurano de

0,5 a 1% diminui bastante o seu aparecimento, mas mesmo assim foi observado em 2 pacientes e pode ser explicado como superficialização da anestesia, pois ele desaparecia ao aumentarmos a concentração de enflurano até 2%. A baixa incidência de náuseas e vômitos coincide com os achados de outros autores^{4, 16}.

Concluimos que a nalbufina na dose de 0,88 mg. kg⁻¹ em associação ao enflurano é um bom analgésico per-operatório com pequena analgesia residual. O uso de altas doses (2 mg. kg⁻¹) em associação ao enflurano (0,5 a 1%) parece acabar com o efeito "teto" protetor para a depressão respiratória, não sendo aconselhado o seu uso nestas doses em pacientes que irão para a enfermaria.

Imbeloni L E, Maia C P — Emprego da nalbufina em anestesia balanceada.

A nalbufina (Nubain^R) é um analgésico narcótico do tipo agonista-antagonista, possuindo potência e duração semelhantes à da morfina, com vantagem de produzir menores efeitos colaterais, tanto para o sistema cardiovascular como para o aparelho respiratório.

Foram estudados 25 pacientes, de ambos os sexos, com idade média de 46,44 anos e peso médio de 59,60 kg, em diversos tipos de cirurgia, sob anestesia balanceada.

Foi avaliado os sinais vitais antes e após a dose inicial de 0,20 mg. kg⁻¹, mostrando uma alteração na FR de 18,96 ± 0,82 irpm para 15,76 ± 0,73 irpm, sem alterações na parte hemodinâmica. Em 3 pacientes a associação N₂O e nalbufina foi suficiente, nos 22 restantes houve necessidade do uso de enflurano para desaparecimento do lacrimejamento. Em 2 pacientes ocorreu depressão respiratória, sendo necessário o uso de naloxona.

Em um grupo de 5 pacientes foi avaliado o fluxo expiratório de pico, pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória e gasometria arterial antes e após altas doses. Observamos uma depressão respiratória moderada (aumento da PCO₂ de 0,47 kPa (3,6 mmHg)) e diminuição do fluxo expiratório de pico, com boa estabilidade cardiocirculatória. Neste grupo houve necessidade do uso de naloxona no final da cirurgia em todos os pacientes, sendo que 2 permaneceram intubados na RPA durante 5 horas.

Imbeloni L E, Maia C P — Empleo de nalbufina en anestesia balanceada.

La nalbufina (Nubain^R) es un analgésico narcótico del tipo agonista-antagonista, poseyendo potencia y duración semejante al de la morfina, con la ventaja de producir efectos colaterales menores, tanto para el sistema cardiovascular como para el aparato respiratorio.

Veinticinco pacientes de ambos sexos fueron estudiados, con edad media de 46,44 años y peso medio de 59,60 kg, en diversos tipos de cirugías, bajo anestesia balanceada.

Los señales vitales antes y después de la dosis inicial fueron evaluados, de 0,20 mg. kg⁻¹, mostrando una alteración en la FR de 18,96 ± 0,82 irpm para 15,76 ± 0,73 irpm, sin alteraciones en la parte hemodinámica. La asociación N₂O y nalbufina fue suficiente en 3 pacientes, en los 22 restantes hubo necesidad del uso del enflurano para desaparecimiento de lagrimeamiento. En 2 pacientes ocurrió depresión respiratoria, siendo necesario el uso de naloxona.

En un grupo de 5 pacientes fue evaluado el flujo respiratorio de pico, presión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y gasometria arterial antes y después de altas dosis. Observamos una depresión respiratoria moderada (aumento de la PCO₂ de 0,47 kPa (3,6 mmHg)) y disminución del flujo respiratorio de pico, con una buena estabilidad cardiocirculatoria. En este grupo hubo necesidad del uso de naloxona al final de la cirugía en todos los pacientes, siendo que 2 permanecieron entubados en la RPA durante 5 horas.

Lacrimejamento, depressão respiratória, prurido e retenção urinária foram os principais inconvenientes.

Lagrimeamiento, depresión respiratoria, prurito y retención urinaria fueron los principales inconvenientes.

Unitermos: ANESTESIA: geral, balanceada; ANESTÉSICOS: inalatório, gasoso, óxido nitroso; ANESTÉSICOS: inalatório, volátil, enflurano; HIPNOANALGÉSICOS: nalbufina

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldrete J A, Kroulik D — A post-anesthetic recovery score. *Anesth Analg*, 1970; 49: 924-934.
2. Beaver W T, Feix G A — A comparison of the analgesic effects of intramuscular nalbuphine in patients with postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 204: 487-496.
3. Blumber H, Dayton H B, Wolf P S — Analgesic properties of the narcotic antagonist. En-2234-A. *Pharmacologist*, 1968; 10: 189-201.
4. Couto da Silva J M, Elói M M, Vieira Z E G, Saraiva R A — A nalbufina em neuroleptoanestesia: Drobufina. *Rev Bras Anest*, 1983; 33: 415-424.
5. Couto da Silva J M — Resposta da carta a ser publicada na *Rev Bras de Anest* em 1984.
6. DiFazio C A, Moscicki J C, Magruder M R — Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. *Anesth Analg*, 1981; 60: 629-633.
7. Eckenhoff J E, Oesch S R — The effects of narcotics and antagonists on respiration and circulation in man. *Clin Pharmacol Ther*, 1960; 1: 483-524.
8. Gal T J, DiFazio C A, Moscicki J C — Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine. A comparison with morphine. *Anesthesiology*, 1982; 57: 367-374.
9. Gilbert P E, Martin W R — The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent morphine-dependent and cyclazocine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 1976; 198: 66-82.
10. Jasinski D R, Mausky P A — Evaluation of nalbuphine for abuse potential. *Clin Pharmacol Ther*, 1972; 13: 78-90.
11. Lee G, Loww R I, Amsterdam E A, DeMaria A N, Huber P W, Mason D T — Hemodynamic effects of morphine and nalbuphine in acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 576-581.
12. Lewis J R — Evaluation of new analgesic: butorphanol and nalbuphine. *JAMA*, 1980; 243: 1465-1467.
13. Magruder M R, Christofforetti R, DiFazio C A — Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride. *Anesthesiology Review*, 1980; 9: 25-29.
14. Richman K A, Dim Y L, Geer R T — Respiratory depression from high doses fentanil in man. *Anesthesiology*, 1980; 53: S164.
15. Romagnoli A, Keats A S — Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease. *Bull Texas Heart Inst*, 1978; 5: 19-24.
16. Romagnoli A, Keats A S — Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin Pharmacol Ther*, 1980; 27: 478-485.
17. Stanley T H, Gray N H, Stanford W, Armstrong R — The effect of high-dose morphine on fluid and blood requirements in open heart operations. *Anesthesiology*, 1973; 38: 536-541.
18. Wright B M, McKerrow C B — Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity with a description of a new portable instrument for measuring it. *Br Med J*, 1959; 2: 1401-04.