

## Artigo Científico

# Sedação com Midazolam ou com a Associação Midazolam-Fentanil em Cirurgia Oftálmica sob Bloqueio Retrobulbar\*

Luiz Marciano Cangiani, TSA<sup>1</sup>; Antônio Carlos de Oliveira<sup>2</sup>; Letícia L. Vieira Camargo<sup>3</sup>; Antonio Márcio S. Arantes Pereira, TSA<sup>3</sup>

Cangiani LM, Oliveira AC, Camargo LLV, Pereira AMSA - Midazolam or Midazolam-Fentanyl for Sedation during Ophthalmic Surgery under Retrobulbar Blockade

*Background and objectives* - Absolute immobility, low intraocular pressure, reduction of bleeding in the operative field and abolition of the oculocardiac reflex are the main goals of anesthesia for ophthalmic surgery. It is possible to achieve such goals with regional techniques, although it is difficult to keep the patient immobile and comfortable during the performance of the block as well as during the surgical procedure. To fulfill the ideal conditions, we have been using midazolam or the association midazolam-fentanyl for sedation of these patients. Due to the good clinical results we decided to study both regimens regarding the patients' reaction during the performance of the block, their behavior transoperatively and their degree of amnesia.

*Methods* - Forty patients with physical status ASA I, II and III were studied, randomly allocated into groups A and B. Patients in group A were sedated with midazolam 1 to 4 mg (0.03 to 0.06 mg.kg<sup>-1</sup>) and patients in group B received 1 to 4 ml of a solution containing 5 mg of midazolam and 50 µg of fentanyl diluted to 5 ml of Ringer-lactate solution (0.02 to 0.06 ml.kg<sup>-1</sup>). In both groups enough drug was injected until we could have a calm and cooperative patient, without ventilatory depression. After sedation, patients were submitted to retrobulbar block associated with akinesia of the orbicularis muscle (O'Brien technique). Patients' reaction during the performance of the blocks and their recall of the procedure 30 minutes later were registered. Patients were also evaluated regarding their cooperation and calmness, reactions, agitation or depression.

*Results* - In both groups it was observed only mild reaction during the performance of blocks, with almost no recall of the procedure and calmness and cooperation during surgery. No case of agitation or respiratory depression was observed. There were no statistically significant differences between groups A and B regarding the studied variables.

*Conclusions* - Midazolam and midazolam-fentanyl, in small doses, have proven efficient for sedation of patients during ophthalmic surgeries under retrobulbar block. However, it should be stressed that the use of either technique does not absolutely guarantee a calm and cooperative patient. A successful operation on the eye under regional anesthesia and sedation depends on adequate patient selection, surgeon's ability and permanent vigilance of the anesthesiologist.

KEY WORDS - ANALGESICS: fentanyl; ANESTHETICS TECHNIQUES, General: sedation; Regional: retrobulbar blockade; BENZODIAZEPINES: midazolam; SURGERY: ophthalmic

Os bloqueios retrobulbar e peribulbar têm sido empregados com muita frequência

\*Trabalho realizado no Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas

1 Membro do CET/SBA e Chefe do Departamento de Anestesiologia do Centro Médico de Campinas

2 ME<sub>2</sub> CET/SBA

3 Membro do CET/SBA

Correspondência para Luiz Marciano Cangiani  
Av. Antonio Carlos Couto de Barros 426 - Sousas  
13130-000 Campinas - SP

Apresentação em 20 de Fevereiro de 1995

Aceito para publicação em 11 de Abril de 1995

© 1995, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

para cirurgia oftálmica, quer seja em pacientes ambulatoriais, ou em regime de internação<sup>1-7</sup>.

A anestesia condutiva deve obedecer aos princípios gerais da cirurgia oftálmica, quais sejam: imobilidade absoluta, baixa pressão intra-ocular, diminuição do sangramento e abolição do reflexo oculocardiaco<sup>2,3</sup>. É possível obedecer a tais princípios, do ponto de vista das condições locais do globo ocular, com o emprego dos bloqueios anestésicos. No entanto existem dificuldades para manter o paciente sedado e imóvel durante o ato cirúrgico, assim como obter condições ótimas para realização dos bloqueios.

O midazolam tem sido utilizado como medicação pré-anestésica, como sedativo em anestésias condutivas e em alguns procedimentos diagnósticos ambulatoriais, devido a sua propriedade ansiolítica, ao seu efeito sedativo e ao seu pronunciado efeito amnésico<sup>8-11</sup>. Soma-se a isso o fácil manuseio em doses fracionadas, o rápido efeito e o curto tempo de ação<sup>8</sup>.

Temos empregado o midazolam isoladamente, ou associado ao fentanil, para sedação de pacientes para cirurgia oftálmica sob bloqueio retrobulbar, e temos considerado os resultados práticos satisfatórios. O objetivo do presente estudo foi observar, nestas duas situações, dados como a amnésia, reação ao bloqueio e o comportamento do paciente durante a cirurgia.

## MÉTODO

Após o consentimento da Comissão de Ética Médica do Instituto Penido Burnier foram estudados 40 pacientes ASA I, II e III, divididos em 2 grupos: Grupo A - que recebeu sedação com midazolam e Grupo B - que recebeu sedação com a associação midazolam-fentanil. A distribuição dos pacientes, nos dois grupos, quanto a idade, sexo, peso e o estado físico, foi aleatória e pode ser vista na Tabela I.

Tabela I - Características demográficas

|              | Grupo A                   | Grupo B                   |
|--------------|---------------------------|---------------------------|
| Idade (anos) | 74,60 ± 2,01<br>(58 - 90) | 74,05 ± 1,88<br>(59 - 88) |
| Peso (kg)    | 66,40 ± 2,23<br>(50 - 88) | 63,10 ± 1,75<br>(50-76)   |
| Sexo         |                           |                           |
| Masculino    | 8                         | 7                         |
| Feminino     | 12                        | 13                        |
| ASA I        | 02                        | 01                        |
| ASA II       | 15                        | 16                        |
| ASA III      | 03                        | 03                        |

Os pacientes submeteram-se a extração extracapsular de catarata com implante de lente intra-ocular sob anestesia retrobulbar associada a acinesia de O'Brien.

Na visita pré-anestésica os pacientes foram avisados do procedimento, concordando com o mesmo. Foram encaminhados para a sala de operação (SO) sem medicação pré-anestésica.

Na SO foi canulizada veia na fossa antecubital, com cateter calibre 20 e instalada solução de Ringer com Lactato, 500 ml. A monitoragem constou de cardioscopia na derivação D II e medida da pressão arterial com esfigmomanômetro.

Após venóclise foi feita sedação da seguinte forma: Grupo-A - somente midazolam na dose de 1 a 4 mg (0,03-0,06 mg.kg<sup>-1</sup>), variando esta dose até que o paciente estivesse calmo, cooperativo e discretamente sonolento (Tabela II). No Grupo-B - foi feita associação de midazolam 5 mg e fentanil 50 µg diluídos para 5 ml em solução de Ringer Lactato, numa mesma seringa, sendo administrado de 1 a 4 ml da mistura (0,02-0,06 ml.kg<sup>-1</sup>), variando esta quantidade até que o paciente estivesse calmo, cooperativo, discretamente sonolento e sem depressão respiratória. Foram anotadas as quantidades de drogas utilizadas nos dois grupos (Tabela III). Após a sedação, os pacientes foram submetidos ao bloqueio retrobulbar associado à acinesia de O'Brien com uma mistura 1:1 de lidocaína 2% e bupivacaína 0,75% com adrenalina 1:200.000 e hialozima 30 unidades por ml. O bloqueio obedeceu a seguinte ordem: a) infiltração do canto externo da pálpebra inferior com 0,5 ml da solução anestésica; 2) acinesia de O'Brien com 3 ml da mesma solução; 3) bloqueio retrobulbar com volumes que variaram entre 4 e 7 ml de acordo com a complacência da órbita, seu tamanho e a necessidade de complementação para obter imobilidade absoluta do globo ocular, casos em que se chegou a 7 ml. Na maioria dos pacientes utilizou-se 5 ml.

Durante a realização do bloqueio foi observado se o paciente reagiu à injeção com expressão de dor, desvio da cabeça, ou movimentação dos membros superiores em direção ao local da injeção.

Tabela II - Grupo A - dose de midazolam empregada na sedação

| Dose de midazolam (mg) | Nº de pacientes |
|------------------------|-----------------|
| 2,0                    | 05              |
| 2,5                    | 02              |
| 3,0                    | 11              |
| 3,5                    | 00              |
| 4,0                    | 02              |

Após a realização do bloqueio aguardou-se 30 minutos quando foi perguntado ao paciente se ele se lembrava da injeção. Após este tempo também foi observado se o paciente se apresentava calmo e cooperativo, com reações discretas involuntárias, agitado, ou deprimido. Estas observações também foram feitas durante o ato cirúrgico.

Os atos cirúrgicos só foram iniciados 30 minutos após a realização dos bloqueios.

A análise estatística foi feita aplicando-se o teste "t" de Student e o teste do qui quadrado ( $X^2$ ).

## RESULTADOS

Os grupos foram uniformes quanto a idade, peso, estado físico (Tabela I) e volume de anestésico empregado para o bloqueio retrobulbar (Tabela IV). A dose de midazolam necessária para sedação foi maior no grupo A do que no grupo B sem prejuízo da amnésia. No entanto, este dado não foi estatisticamente significativo (Tabelas II e III).

Tabela V - Comportamento dos pacientes durante a realização do bloqueio, 30 minutos após o mesmo e no per-operatório

|  |                           | Grupo A | Grupo B |
|--|---------------------------|---------|---------|
| Reação aos Bloqueios                     | Reagiram                  | 17      | 17      |
|  | Não Reagiram              | 3       | 3       |
| Amnésia 30 minutos após o bloqueio       | Referiam Dor              | 6       | 6       |
|  | Lembraram do Bloqueio     | 6       | 6       |
| Comportamento 30 minutos após o bloqueio | Calmo e Cooperativo       | 18      | 20      |
|  | Movimentação Involuntária | 2       | 0       |
|  | Agitado                   | 0       | 0       |
|  | Deprimido                 | 0       | 0       |
| Comportamento durante a cirurgia         | Calmo e Cooperativo       | 18      | 20      |
|  | Movimentação Involuntária | 2       | 0       |
|  | Agitação                  | 0       | 0       |
|  |                           | 0       | 0       |

Os dados dos parâmetros pesquisados estão apontados na Tabela V. Foram significativos nos dois grupos A e B os seguintes dados: a) reação discreta ao bloqueio; b) a amnésia e o comportamento 30 minutos após o bloqueio; c) o comportamento calmo e cooperativo durante a cirurgia. Não foram registrados casos de agitação ou depressão.

Tabela III - Grupo B - doses de midazolam e fentanil empregadas na sedação

| Midazolam (mg) | Fentanil ( $\mu$ g) | Nº de pacientes |
|----------------|---------------------|-----------------|
| 1,5            | 15                  | 1               |
| 2,0            | 20                  | 7               |
| 2,5            | 25                  | 6               |
| 3,0            | 30                  | 3               |
| 3,5            | 35                  | 1               |
| 4,0            | 40                  | 2               |

Tabela IV - Volume da injeção retrobulbar

|      | Grupo A | Grupo B |
|------|---------|---------|
| 4 ml | 00      | 01      |
| 5 ml | 18      | 17      |
| 6 ml | 01      | 01      |
| 7 ml | 01      | 01      |

Não houve diferença significativa entre os dois grupos em todos os parâmetros pesquisados, apesar de ligeira prevalência do grupo B sobre o grupo A no que diz respeito ao comportamento após o bloqueio e durante a cirurgia.

O tempo cirúrgico foi de 20 a 55 minutos, com média de 30,3 min.

## DISCUSSÃO

É evidente o crescimento do emprego de bloqueios anestésicos para cirurgia oftalmológica, em pacientes que se enquadram no esquema de curta permanência hospitalar e mesmo naqueles que ficam internados, devido ao estado físico, ou por conveniências da rotina dos serviços<sup>2,3</sup>. Os bloqueios empregados têm variado de acordo com preferências pessoais e assim há os que preferem anestesia retrobulbar, peribulbar, pericônica, ou perilimbar associada ou não à acinesia do nervo temporofacial, na dependência da técnica principal escolhida<sup>2-7</sup>.

Na abordagem do paciente para cirurgia oftálmica, especialmente os de faixa etária avançada, alguns aspectos devem ser levados em consideração. O primeiro deles é o aspecto psicológico: a esperança de voltar a enxergar leva estes pacientes, na sua maioria, a submeter-se a qualquer tipo de sacrifício<sup>2,3,11</sup>. Assim sendo, bloqueios anestésicos sem qualquer tipo de sedação são bem aceitos e freqüentemente empregados, com ou sem o auxílio do anestesio- logista. O segundo é o estado físico dos pacien- tes onde encontra-se uma população de diabéticos, hipertensos e coronariopatas<sup>2,3</sup>. O estresse a que esses pacientes são submetidos pode desencadear complicações decorrentes do seu estado físico e, por esse motivo, a presença do anestesio- logista com monitoragem adequada torna-se imperativa para a segurança

Quando se associa a sedação ao blo- queio a execução do mesmo pode ser facilitada condicionando maior conforto per-operatório e diminuição da ansiedade com suas conseqüên- cias.

Na sedação dos pacientes para cirurgia oftálmica alguns aspectos devem ser considera- dos. O principal deles é a cooperação com imo- bilidade absoluta do mesmo na mesa operatória. Os benzodiazepínicos têm sido empregados na

sedação desses pacientes<sup>2,3</sup> e, aproveitando as propriedades amnésicas do midazolam, siste- matizamos conduta utilizando o mesmo isolada- mente, ou associado ao fentanil em pequenas doses.

Entendemos que a sedação mais pro- funda deve ser obtida no momento da realização do bloqueio e, após isso, o paciente deve estar num estado de consciência que lhe permita co- laborar com o ato cirúrgico obedecendo ao co- mando dos médicos que o assistem. Assim sendo, a cirurgia só é autorizada 30 minutos após a realização da sedação e do bloqueio quando temos um paciente calmo, cooperativo, e consciente de que está sendo operado. Enten- demos que esta é uma situação difícil de ser obtida e garantida, assim como é difícil ajustar a dose empregada para sedação visando obter o proposto.

A verificação do emprego do midazolam isoladamente, ou associado ao fentanil, em pequenas doses é baseada na rotina empregada pelos anestesio- logistas do serviço há 2 anos com resultados práticos considerados muito sa- tisfatórios. Por se tratar de pacientes de faixa etária avançada, a sedação é obtida com pequenas quantidades de drogas e, nos casos estudados, a quantidade de midazolam empre- gada foi maior no grupo A do que no grupo B, onde o mesmo foi associado ao fentanil.

No presente trabalho observa-se que os dois grupos são homogêneos quanto à idade, altura e estado físico, mesmo distribuídos alea- toriamente, pois as populações nesta faixa etária quase sempre têm as mesmas características.

Observa-se que a reação ao bloqueio, sem dificultar a realização do mesmo foi igual nos dois grupos. A maioria dos pacientes apre- sentou alguma reação; no entanto a maioria não se lembrou da realização do mesmo nos dois grupos. Agitação, depressão respiratória e sono profundo não foram observados em nenhum caso.

No grupo A, dois pacientes não ficaram totalmente imóveis e cooperativos, necessitando de vigilância. No grupo B todos os pacientes

ficaram calmos e cooperativos. A incidência não tem significado estatístico, mas tem significado prático considerando os princípios da cirurgia a que está se submetendo o paciente.

Observou-se que o fentanil, nas doses empregadas, não diminuiu a incidência de reação ao bloqueio, no entanto, propiciou emprego de menor dose de midazolam, sem prejuízo da amnésia. A menor quantidade de midazolam traz a vantagem de termos um paciente consciente e cooperativo mais rapidamente. Possivelmente, doses maiores de midazolam levariam a maior incidência de amnésia, porém, para se obter cooperação do paciente será necessário aguardar um tempo maior.

Observe-se que com qualquer método de sedação empregado, não se pode garantir total êxito na sedação de pacientes para cirurgia oftálmica. O êxito da cirurgia e anestesia dependem de adequada seleção dos pacientes, da habilidade do cirurgião em conformidade com a técnica empregada, da colaboração do paciente e da vigilância constante do anesthesiologista.

## RESUMO

Cangiani LM, Oliveira AC, Camargo LLV, Pereira AMSA - Sedação com Midazolam ou com a Associação Midazolam-Fentanil em Cirurgia Oftálmica sob Bloqueio Retrobulbar.

*Justificativa e objetivos - Imobilidade absoluta, baixa pressão intra-ocular, diminuição do sangramento no campo operatório, e abolição do reflexo oculocardíaco são princípios gerais da anestesia para cirurgia oftálmica. Com o emprego de bloqueios anestésicos é possível obedecer a tais princípios, do ponto de vista das condições locais do globo ocular. No entanto, existem dificuldades para manter o paciente sedado e imóvel durante o ato cirúrgico, assim como obter condições ótimas para a realização do bloqueio. Com esta finalidade temos empregado o midazolam isoladamente, ou associado ao fentanil e, por considerar os resultados práticos satisfatórios, resolvemos estudar estas duas situações observando dados como amnésia, reação ao bloqueio e o comportamento do paciente durante a cirurgia.*

*Método - Foram estudados quarenta pacientes, ASA I, II e III divididos aleatoriamente em dois grupos A e B. No grupo A sedação foi feita somente com midazolam na dose de 1 a 4 mg (0,03 a 0,06 mg.kg<sup>-1</sup>). No grupo B foi feita associação de midazolam 5 mg e fentanil (50 µg) diluídos para 5 ml em solução de Ringer Lactato, numa mesma seringa, sendo administrado 1 a 4 ml da mistura (0,02 a 0,06 ml.kg<sup>-1</sup>). Tanto no grupo A como no grupo B as quantidades variaram até que o paciente se apresentasse calmo, cooperativo e sem depressão respiratória. Após a sedação os pacientes foram submetidos ao bloqueio retrobulbar associado à acinesia de O'Brien. Foi observado se o paciente reagiu ao bloqueio e 30 minutos depois, foi perguntado se ele se lembrava do bloqueio. Neste tempo foi observado também se o paciente estava calmo e cooperativo, ou com reações discretas involuntárias, ou agitado, ou deprimido. Estas observações foram feitas também durante o ato cirúrgico.*

*Resultados - Foram significativos nos dois grupos a reação discreta ao bloqueio, a amnésia e o comportamento após o mesmo e o comportamento calmo e cooperativo durante a cirurgia. Não foram registrados casos de agitação ou depressão. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em todos os parâmetros pesquisados.*

*Conclusões - Tanto o midazolam isoladamente, quanto a associação midazolam-fentanil, em pequenas doses, mostraram-se eficientes na sedação dos pacientes para cirurgia oftálmica. No entanto fica registrado que qualquer tipo de sedação empregada não garante total êxito. O êxito da cirurgia oftálmica sob bloqueio anestésico e sedação dependem de uma adequada seleção dos pacientes, da habilidade do cirurgião, da colaboração do paciente e da vigilância constante do anesthesiologista.*

UNITERMOS - ANALGÉSICOS: fentanil; BENZODIAZEPÍNICOS: midazolam; CIRURGIA: oftálmica; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Geral: sedação; Regional: bloqueio retrobulbar

## RESUMEN

Cangiani LM, Oliveira AC, Camargo LLV, Pereira AMSA - Sedación con Midazolam o con la Asociación Midazolam-Fentanil en Cirugía Oftálmica bajo Bloqueo Retrobulbar.

*Justificativa y objetivos - Inmovilidad absoluta, baja presión intraocular, disminución del sangramiento en el campo operat6rio y anulaci6n del reflejo oculocardi6co son principios generales de la anestesia para cirug6a oft6lmica. Con el empleo de los bloqueos anestésicos es posible obedecer a tales principios, del punto de vista de las condiciones locales del globo ocular. Entre tanto, existen dificultades para mantener el paciente sedado y inm6vil durante el acto cirúrgico, como también obtener óptimas condiciones para la realizaci6n del bloqueo. Con esta finalidad hemos empleado el midazolam aisladamente, o asociado al fentanil y, por considerar los resultados prácticos satisfactorios, decidimos estudiar estas dos situaciones observando datos tales como amnésia, reacci6n al bloqueo y el comportamiento del paciente durante la cirug6a.*

*Método - Fueron estudiados cuarenta pacientes, ASA I, II y III divididos aleatoriamente en dos grupos A y B. En el grupo A la sedaci6n fue hecha solamente con midazolam en dosis de 1 a 4 mg (0,03 a 0,06 mg.kg<sup>-1</sup>). En el grupo B fue hecha asociaci6n de midazolam 5 mg y fentanil (50 µg) diluidos para 5 ml con soluci6n de Ringer Lactato, en la misma jeringa, siendo administrado 1 a 4 ml de la mezcla (0,01 a 0,06 ml.kg<sup>-1</sup>). Tanto en el grupo A como en el grupo B las cantidades fueron variadas hasta que el paciente estuviera en calma, cooperativo y sin depresi6n respirat6ria. Después de la sedaci6n, los pacientes fueron sometidos al bloqueo retrobulbar asociado a la acinesia de O'Brien. Se observ6 si el paciente reaccion6 al bloqueo y 30 minutos después se le pregunt6 si se recordaba del bloqueo. En este tiempo también se observ6 si el paciente estaba calmo y cooperativo, o con reacciones discretas involuntarias, o agitado, o deprimido. Estas observaciones también fueron hechas durante el acto cirúrgico*

*Resultados - Fueron significativos en los dos grupos la reacci6n discreta al bloqueo, la am-*

*nésia y el comportamiento después del mismo, y el comportamiento calmo y cooperativo durante la cirug6a. No se registraron casos de agitaci6n o depresi6n. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en todos los parámetros pesquizados.*

*Conclusiones - Tanto el midazolam aisladamente, cuanto la asociaci6n midazolam-fentanil, en dosis pequeñas, se demostraron eficientes en la sedaci6n de los pacientes para cirug6a oft6lmica. Sin embargo queda registrado que cualquier tipo de sedaci6n que sea empleada no garantiza éxito total. El éxito de la cirurg6a oft6lmica bajo bloqueo anestésico y sedaci6n dependen de una adecuada selecci6n de los pacientes, de la habilidad del cirujano, de la colaboraci6n del paciente y de la vigilancia constante del anestesiol6gista.*

## REFERÊNCIAS

01. Bruce RA - Regional Anesthetic Techniques, in: Bruce RA. Anesthesia for Ophthalmology. Boston, Aesculapius Publishing Co, 1982; 48-51.
02. Cangiani LM - Anestesia para Oftalmologia, in: Gozzani JL, Rebuglio R. SAESP-TSA - Curso de Atualizaç6o. São Paulo, Atheneu, 1990; 296-300.
03. Vanetti LFV - Anestesia para Oftalmologia, in: Auler Jr JOC, Vane LA. SAESP - Atualizaç6o em Anestesiologia. São Paulo, Atheneu, 1992; 554-566.
04. Campos AR, Azevedo FJT, Silvia LC - Bloqueio Peribulbar: uma alternativa para cirurg6a oft6lmica. Rev Bras Anestesiologia, 1989; 39: 287-291.
05. Davis II DB & Mandel MR - Retrobulbar vs peribulbar injection. Ophthalm Surg, 1989; 96: 1221-1224.
06. Katayama M, Silva SMM, Vieira JL et al - Bloqueios peribulbar e retrobulbar em cirurg6a oft6lmica. Estudo clínico comparativo com bupivacaína a 0,75% com e sem hialuronidase. Rev Bras Anestesiologia, 1993; 43: 159-166.
07. Katayama M, Zambotti HC, Vieira JL et al - Estudo clínico comparativo de duas técnicas de bloqueio peribulbar para cirurg6a oft6lmica. Rev Bras Anestesiologia, 1993; 43: 167-174.
08. Dundee JW, Holliday NJ, Harpe RKW et al - Midazolam: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drug Evolution, 1984; 28: 519-543.
09. Tonelli D, Canga JC, Vasconcellos JC et al - Efeito amnésico do midazolam venoso. Estudo clínico de 38 casos. Rev Bras Anestesiologia, 1993; 43: 103-105.
10. Silva JM, Gomes JAM, Amorim DGS et al - Midazolam vs diazepam como medicaç6o pré-anestésica por via muscular. Rev Bras Anestesiologia, 1988; 38 (Supl 10): 100.
11. Ferreira AA, Katayama M - Anestesia em Oftalmologia. Enciclopédia Médica Brasileira, 1981; 1: 1-16.