

Resposta Circulatória à Indução e Intubação Traqueal. Estudo com Midazolam e Três Bloqueadores Neuromusculares *

Luciano M Mendes de Aguiar¹; Saul Fernando Linhares, TSA²; Sérgio G Pederneira, TSA³; Nicolau Teixeira Filho³, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho³

Aguiar LMM, Linhares SF, Pederneiras SG, Teixeira Filho N, Oliveira Filho GR - Circulatory Response to Anesthetic Induction and Tracheal Intubation. A Study with Midazolam and Three Neuromuscular Blocking Agents

Cardiovascular response to anesthetic induction and tracheal intubation was studied in 30 healthy patients, receiving intravenous midazolam (0.3 mg.kg^{-1}) followed by one of three neuromuscular blocking agents: pancuronium 0.1 mg.kg^{-1} ($n=10$), atracurium 0.5 mg.kg^{-1} ($n=10$) or alcuronium 0.3 mg.kg^{-1} ($n=10$). There were no changes in heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) or diastolic blood pressure (DBP) during the induction period; however, after tracheal intubation, there were significant increases in HR in those patients receiving pancuronium or alcuronium, with no changes occurring in those who were given atracurium. SBP rose in all patients, regardless of the muscle relaxant used; these increases were brief and self-limited. DBP increased in all groups, but its increase was sustained until the end of the period of observation only in those patients who received pancuronium. There were high incidence of sialorrhea, lacrimation and abnormal movements during and after induction and tracheal intubation. The conditions for performing laryngoscopy and tracheal intubation were considered fair and bad in the majority of the patients, due to the poor muscle relaxation.

KEY WORDS: ANESTHETIC, Intravenous: midazolam; MUSCLE RELAXANTS: pancuronium, alcuronium, atracurium; TRACHEAL INTUBATION: circulatory response

Midazolam é um benzodiazepínico hidrossolúvel utilizado para medicação pré-anestésica, sedação e indução de anestesia geral, que possui curta vida média de eliminação e causa poucas alterações cardiovasculares¹. Esta última característica tem-no tornado aconselhável para indução de anestesia em pacientes cardiopatas².

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) são drogas cujo uso em anestesia visa obter boas condições para a realização de intubação traqueal sob laringoscopia direta, como também relaxamento

muscular adequado ao procedimento cirúrgico. Entretanto, em sua grande maioria, possuem efeitos sobre o sistema nervoso autônomo ou poder de liberação histamínica que lhes confere a capacidade de induzir respostas circulatórias, às vezes indesejáveis³. Estudos que comparam interação de BNM com diversos agentes indutores são escassos, embora se tenha comparado os efeitos do pancurônio, atracúrio e alcurônio sobre as respostas circulatórias à intubação traqueal após indução anestésica com tiopental⁴.

O objetivo do presente estudo foi demonstrar eventuais diferenças na interação do midazolam com três BNM: pancurônio, atracúrio e alcurônio - com referência aos efeitos cárdio-circulatórios produzidos durante a indução anestésica e as manobras de laringoscopia e intubação traqueal (IOT).

METODOLOGIA

Foram selecionados para este estudo trinta pacientes de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II, com idades entre 18 e 60 anos, a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos com previsão de

* Trabalho realizado no CET Integrado de Anestesiologia da Fundação Hospitalar de Santa Catarina - FHSC

1 ME2

2 Responsável pelo CET

3 Preceptor do CET

Correspondência para Saul Fernando Linhares
R Fritz Müller 144- Coqueiros
88080 Florianópolis -SC

Apresentado em 25 de outubro de 1991

Aceito para publicação em 08 de abril de 1992

duração maior que 60 minutos. Foram excluídos os portadores de cardiopatias, disritmias cardíacas, alterações eletrocardiográficas, hipertensão arterial sistêmica, síndromes de hipertensão intracraniana, aneurismas intracranianos e aórticos diagnosticados, insuficiência hepática ou renal, história de alergia à drogas, alterações do estado nutricional ou em uso de medicações suspeitas de influenciar a dinâmica cardiovascular ou a farmacocinética/farmacodinâmica das drogas em estudo.

Os pacientes receberam diazepam 0,1- 0,15 mg.kg⁻¹ por via oral, 60 a 90 minutos antes do horário previsto para a cirurgia. Após a chegada à sala cirúrgica, foram instalados os seguintes monitores: esfigmomanômetro aneróide para determinação das pressões arteriais sistólica e diastólica pelo método auscultatório, eletrocardiograma nas derivações MC5 ou DII para avaliação da frequência (intervalo R-R), ritmo e alterações isquêmicas cardíacas. Uma linha venosa foi instalada por flebotomia e iniciada a infusão de solução salina isotônica ou de Hartmann à velocidade de 2 ml.min⁻¹. Os pacientes foram pré-oxigenados durante três minutos através de máscara facial em sistema circular com absorvedor de CO₂, com fluxos de oxigênio de 6 a 8 L.min⁻¹.

Após esse período administraram-se midazolam 0,3 mg.kg⁻¹ em 20 segundos, por via venosa. Ao término da injeção anotou-se o tempo de indução pela perda de resposta aos comandos; "Respire fundo" ou "Abra os olhos". A seguir um dos BNM foi administrado por via venosa, em vinte segundos, de acordo com a ordem estabelecida previamente por sorteio, nas doses abaixo relacionadas:

Grupo PVL (n=10): brometo de pancurônio 0,1 mg.kg⁻¹;
Grupo ATC (n=10): besilato de atracúrio 0,5 mg.kg⁻¹;
Grupo ALC (n=10): alcurônio 0,3 mg.kg⁻¹.

Após três minutos da injeção do BNM selecionado, com os pacientes ventilados manualmente sob máscara com oxigênio a 100%, foi realizada laringoscopia e intubação orotraqueal sob visão direta com tubo de calibre apropriado. Após um minuto, foi insuflado o manguito traqueal até não ser observado vazamento durante ventilação com pressão positiva na via aérea.

Tomadas de pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e traçados eletrocardiográficos foram obtidos nos seguintes momentos:

- M1- logo após a instalação dos monitores;
- M2- após o período de pré-oxigenação;
- M3- após a indução da hipnose (perda de resposta ao comando verbal)
- M4 - três minutos após o término da injeção do BNM;

M5 - um minuto após a intubação traqueal;

M6 - um minuto após a insuflação do manguito traqueal;

M7 - três minutos após a insuflação do manguito traqueal.

Findo o período de observação, a anestesia foi mantida com diversos agentes anestésicos a critério do anesthesiologista, segundo as necessidades dos pacientes e dos procedimentos cirúrgicos.

Foi também anotada, durante o período de observação, a ocorrência de movimentação anormal do paciente, sialorréia e lacrimejamento. As condições de intubação traqueal foram classificadas como se segue:

Classe I - paralisia completa de cordas vocais, sem "bucking" ou reação motora a IOT;

Classe II - adução parcial de cordas vocais com "bucking" após a IOT;

Classe III - adução das cordas vocais, com "bucking" e reação motora após a IOT.

Os dados referentes ao sexo, ritmo cardíaco, sialorréia, lacrimejamento e condições de IOT foram comparados entre os grupos pelo teste do Chi-quadrado com correção de Yates e os referentes à idade, peso, tempo de indução e altura foram submetidos à análise de variância. Os valores obtidos de frequência cardíaca e pressões arteriais sistólica e diastólica foram comparados dentro dos grupos por análise de variância para medidas repetidas e submetidos ao teste de Dunnett para comparação com os valores iniciais (M1); os mesmos dados foram tratados, para comparações entre os grupos, por análise de variância seguida pelo teste de Student-Newmann-Keuls. Foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS:

1. Dados Gerais dos Pacientes (Tabela I):

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com referências a sexo, idade, peso e altura dos pacientes; os tempos médios de indução variaram de 43 a 122 segundos no que houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo PVL e os demais.

2. Frequência Cardíaca (Tabela II);

a. Comparações intra-grupos: ocorreu aumento significativo de FC nos grupos PVL e ALC um minuto após a intubação traqueal, que se manteve até o final do período de observação; no grupo ATC, não ocorreram alterações expressivas da FC em relação aos

RESPOSTA CIRCULATORIA À INDUÇÃO E INTUBAÇÃO TRAQUEAL

Tabela I - Dados gerais dos pacientes estudados

| Grupo | Sexo | | Idade (anos) | Peso (kg) | Altura (cm) | Tempo de indução |
|-------|------|---|--------------|-------------|-------------|------------------|
| | M | F | | | | |
| PVL | 4 | 6 | 37,6±5,98 | 71,80±10,65 | 166,5±9,59 | 122,00±8,94* |
| ATC | 7 | 3 | 38,9±1,33 | 68,25±14,53 | 166,7±11,21 | 62,44±39,19 |
| ALC | 6 | 4 | 38,0±8,44 | 71,96±9,59 | 169,5±7,07 | 43,40±24,75 |

* = $p < 0,05$ em relação aos grupos ATC e ALC

Tabela II - Frequência Cardíaca nos vários momentos estudados

| Grupo | 2 | 3 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
|-------|------------|------------|------------|------------|---------------|--------------|---------------|
| PVL | 77,7±23,84 | 75,9±20,35 | 82,2±20,88 | 90,4±17,37 | 108,7±19,32*+ | 110,0±19,00* | 108,7±19,17*# |
| ATC | 73,3±13,47 | 70,6±16,09 | 70,5±17,27 | 81,1±14,41 | 86,7±14,06 | 89,0±16,93 | 85,5±15,33 |
| ALC | 75,5±11,02 | 72,8±12,00 | 75,1±11,89 | 89,0±19,63 | 94,7±13,04* | 96,3±19,33* | 99,4±20,11* |

* = $p < 0,05$ em relação ao momento 1

+ = $p < 0,05$ em relação aos grupos ATC e ALC

= $p < 0,05$ em relação ao grupo ATC

Tabela III - Pressão arterial Sistólica em mmHg

| Grupo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-------|-----------|-------------|-------------|-----------|------------|-------------|-------------|
| PVL | 120±2,47 | 118,5±12,48 | 103,5±8,18 | 107±10,32 | 149±15,23* | 136,0±18,37 | 131,0±22,82 |
| ATC | 124±10,47 | 119,5±13,83 | 115,5±9,44 | 110±12,47 | 155±26,77* | 142,0±30,84 | 130,5±23,14 |
| ALC | 116±17,28 | 114,5±19,06 | 106,0±20,11 | 108±21,10 | 139±17,91* | 130,5±23,85 | 123,0±14,94 |

* = $p < 0,05$ em relação ao momento 1

Tabela IV - Pressão arterial Diastólica em mmHg

| Grupo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-------|------------|----------|------------|------------|-------------|-------------|------------|
| PVL | 78,5±6,68 | 77±6,74 | 70,5±7,61 | 72,0±6,74 | 101,0±7,74" | 95,0±16,32* | 93,5±16,5* |
| ATC | 78,0±12,95 | 76±13,29 | 72,0±11,10 | 67,5±10,60 | 99,5±15,35* | 90,5±14,61 | 83,0±13,98 |
| ALC | 73,5±14,34 | 74±12,86 | 68,0±14,75 | 72,0±14,75 | 94,5±14,99* | 88,5±19,01 | 82,2±10,86 |

* = $p < 0,05$ em relação ao momento 1

valores iniciais em nenhum dos momentos estudados;

b. Comparações inter-grupos: um minuto após a IOT, os valores médios da FC foram significativamente mais elevados no grupo PVL do que nos grupos ATC e ALC; ao cabo do período de observação (M7), a significância estatística manteve-se apenas entre os grupos PVL e ATC.

3. Pressão Arterial Sistólica (Tabela III):

a. Comparações intra-grupos: ocorreu elevação estatisticamente significativa em todos os grupos da PAS um minuto após a IOT, que não se manteve nos momentos subsequentes (M6 e M7);

b. Comparações inter-grupos: não foram diferentes, do ponto de vista estatístico, os valores médios de PAS em nenhum dos momentos estudados, entre os grupos.

4. Pressão Arterial Diastólica (Tabela IV):

a. Comparações intra-grupos: observou-se elevação estatisticamente significativa da PAD em todos os grupos no minuto subsequente à IOT os níveis mantiveram-se elevados, apenas no grupo PVL até o final do período de observação;

b. Comparações inter-grupos: não foram estatisticamente diferentes os valores de PAD entre os grupos em nenhum dos momentos estudados.

5. Ritmo Cardíaco:

Não se observou disritmias supraventriculares, não sinusais ou ventriculares em nenhum dos pacientes da série estudada.

6. Condições de IOT (Tabela V):

Condições consideradas boas de IOT (classe I) foram obtidas em 30% dos pacientes do grupo PVL e em nenhum caso nos demais grupos; condições regulares (classe II) ocorreram em percentuais de 20%, 50% e 30%, respectivamente nos grupos PVL, ATC e ALC; condições de IOT consideradas ruins (classe III) ocorreram em 50% dos pacientes no grupo PVL e ATC e em 70% dos casos no grupo ALC. A comparação entre os grupos não mostrou diferenças estatisticamente significantes.

Tabela V - Condições esesde Intubação oro-traqueal (IOT)

| Grupo | I (%) | II (%) | III (%) |
|-------|-------|--------|---------|
| PVL | 3 | 2 | 5 |
| (n) | (30) | (20) | (50) |
| ATC | 0 | 5 | 5 |
| (n) | (0) | (50) | (50) |
| ALC | 0 | 3 | 7 |
| (n) | (0) | (30) | (70) |

I - paralisia completa de CV sem bucking ou reação motora após IOT

II - educação parcial de CV com bucking após IOT

III - adução de CV com bucking e reação motora após IOT

7. Movimentos Anormais (Tabela VI):

Movimentação involuntária não proposital durante a indução ocorreu em 20% dos pacientes no grupo PVL, 30% dos pacientes no grupo ALC e 40% dos grupo ATC; mioclonias ocorreram em 30% dos pacientes dos grupos ATC e ALC. A frequência desses

sinais entre os grupos não apresentou diferenças estatisticamente significativas.

Tabela VI - Movimentos anormais após indução

| Grupo | Mioclonias % | Mov Invol Outros % |
|-------|--------------|--------------------|
| PVL | 0 | 2 |
| (n) | (0) | (20) |
| ATC | 3 | 4 |
| (n) | (30) | (40) |
| ALC | 3 | 3 |
| (n) | (30) | (30) |

8. Sialorréia e Lacrimejamento (Tabela VII):

Tiveram incidências de 10%, 50% e 40% nos grupos PVL, ATC e ALC, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos com relação a esses percentuais.

Tabela VII - Sialorréia e Lacrimejamento pós IOT

| Grupo | Sialorréia (%) | Lacrimejamento (%) |
|-------|----------------|--------------------|
| PVL | 1 | 1 |
| (n) | (10) | (10) |
| ATC | 5 | 5 |
| (n) | (50) | (50) |
| ALC | 4 | 4 |
| (n) | (40) | (40) |

DISCUSSÃO:

Quando o midazolam é comparado ao tiopental em relação à capacidade de induzir sono, apresenta maior latência, com larga variabilidade no tempo de indução^{5,6} e inconsistência de resposta hipnótica, que pode estar associada ao tipo de medicação pré-anestésica empregada⁷, à idade, aos níveis plasmáticos de proteínas e ao uso concomitante de drogas⁸. Essa característica foi observada também na presente série, uma vez que ocorreu diferença expressivas entre os tempos de indução de hipnose com doses de 0,3 mg.kg⁻¹ de midazolam entre os pacientes dos diversos grupos. A perda da resposta ao comando verbal foi utilizada para determinar o tempo de indução porque já foi relatado que pacientes induzidos com midazolam podem perder o reflexo palpebral

antes de perderem a capacidade de obedecer à ordem simples⁹.

O midazolam, nas doses utilizadas para hipnose (0,3 mg.kg⁻¹), não produz efeitos circulatórios apreciáveis, podendo ocasionar diminuição discreta nos níveis tensionais sistólicos e diastólicos⁵ acompanhada de redução da resistência vascular periférica, nos três minutos que seguem a sua administração¹⁰. Esses efeitos têm sido atribuídos a perda do tônus simpático central e reduções mais acentuadas da frequência cardíaca têm sido observadas quando o fentanil, que aumenta o tônus eferentes vagal, é administrado em associação com o midazolam¹¹ durante a indução de anestesia. Foi também observada, em pacientes coronariopatas, diminuição das pressões de enchimento cardíaco após a administração de doses indutoras de midazolam². A despeito da relativa estabilidade cardiovascular durante a indução da hipnose, o midazolam não impediu elevações de frequência cardíaca e de pressão arterial causadas por manobras de laringoscopia e IOT^{2,6,10}, mesmo quando associado a pequenas (100 µg) doses de fentanil¹¹.

O pancurônio produz aumentos de frequência cardíaca no homem principalmente por ação vagolítica, embora tenha sido demonstrado aumento de níveis plasmáticos de catecolaminas atribuídos à atividade simpatomimética indireta (liberação de catecolaminas nos terminais adrenérgicos) e inibição de recaptação neuronal de noradrenalina. O aumento de frequência cardíaca induzido pelo pancurônio pode associar-se a pequenas elevações da PAS e do débito cardíaco. O alcurônio é um fraco bloqueador ganglionar e possui efeito anti-muscarínico leve, o que pode produzir discretas elevações de frequência cardíaca, especialmente quando os níveis basais forem baixos. Seus efeitos sobre a pressão arterial são mínimos em indivíduos sadios, embora possa causar hipotensão arterial de monta em pacientes gravemente enfermos. O atracúrio em doses de 0,3 a 0,5 mg.kg⁻¹ não produz efeitos circulatórios apreciáveis, podendo, em doses maiores, por liberação de histamina, induzir hipotensão arterial^{3,12}.

O pancurônio, associado à indução anestésica com tiopental ou midazolam, causa aumentos expressivos de frequência cardíaca mesmo antes da IOT^{4,13}. O atracúrio, quando utilizado após a indução de hipnose com o tiopental não provoca aumento da frequência cardíaca¹⁴. Discreta elevação deste parâmetro pode ocorrer quando o alcurônio é utilizado⁴. Em relação às alterações tensionais, tem sido observadas diferenças insignificantes após o uso de pancurônio, atracúrio ou alcurônio associados ao tiopental ou ao midazolam^{4,13,14}.

Os dados do presente estudo mostram que em pacientes medicados com diazepam não ocorreram alterações estatisticamente significantes da frequência cardíaca e das PAS e PAD após a indução de hipnose - perda da resposta a comandos verbais simples - com doses de 0,3 mg.kg⁻¹ de midazolam, o que está de acordo com os dados de outras investigações clínicas^{5,6}. A administração dos BNM estudados não provocou também alterações estatisticamente significativas nos três minutos que decorreram entre sua administração e a tomada de frequência cardíaca e pressão arteriais imediatamente antes da laringoscopia e IOT.

Após a IOT apenas os pacientes que receberam atracúrio não apresentaram elevações significativas da frequência cardíaca; no grupo de pacientes que recebeu alcurônio, os valores de FC após a IOT foram significativamente menores do que os do grupo PVL, embora tais diferenças não fossem mais observadas ao término do período de observação, quando os valores médios de FC mantiveram-se similarmente elevados nos dois grupos, o que sugere uma resposta "em crescendo" entre os pacientes que receberam alcurônio.

A PAS também elevou-se significativamente, após a IOT, nos três grupos e não houve diferença entre eles. Os valores se aproximaram aos iniciais ao final do período de observação, o que reforça o conceito de que o determinante principal da resposta circulatória à IOT é a profundidade do estado anestésico no momento de sua realização¹⁵.

A PAD também elevou-se significativamente após a IOT em todos os grupos, embora somente no grupo PVL tenha-se mantido elevada em níveis estatisticamente significativos em relação aos iniciais, o que sugere que o atracúrio e o alcurônio induzem alterações tensionais diastólicas menos duradouras do que o pancurônio.

Condições consideradas boas de IOT ocorreram somente em 30% dos pacientes que receberam pancurônio. Observou-se elevada incidência de condições consideradas regulares ou ruins, associadas com "bucking" e/ou atividade muscular durante e após as manobras de laringoscopia e IOT. Uma vez que foram utilizadas doses e períodos de latência preconizados para o uso clínico dos três BNM estudados^{12,14}, os achados desse estudo apontam para uma possível interação desfavorável entre o midazolam e os três agentes, fato esse que não se pode explicar com os dados obtidos nessa investigação.

A elevada ocorrência de sialorréia e lacrimação demonstram o nível superficial de anestesia em que foram realizadas as manobras de IOT nos pacientes dessa série.

Conclui-se que, dentre os BNM utilizados nesse estudo, em associação com doses indutoras ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) de midazolam, o atracúrio, apesar de não impedir o desencadeamento de hipertensão arterial, atenua a resposta taquicárdica à IOT.

Aguiar LMM, Linhares SF, Pederneiras SG, Teixeira Filho N, Oliveira Filho GR - Resposta Circulatória à Indução e Intubação Traqueal. Estudo com Midazolam e Três Bloqueadores Neuromusculares

Foram estudadas as respostas circulatórias à indução anestésica com midazolam intravenoso ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) e intubação traqueal em 30 pacientes sem danos cardiovasculares, que receberam um dos seguintes bloqueadores neuromusculares: pancurônio $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ (n=10), atracúrio $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ (n=10) ou alcurônio $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ (n=10). Não houve alterações de frequência cardíaca (FC) e pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em nenhum dos grupos antes da intubação traqueal. Observou-se aumento significativo de FC após a intubação traqueal apenas nos pacientes que receberam pancurônio e alcurônio, tendo as maiores cifras ocorrido entre os pacientes do grupo que recebeu pancurônio. A PAS elevou-se significativamente e comparavelmente em todos os grupos após a intubação traqueal, o mesmo acontecendo com a PAD. Alta incidência de movimento anormal, sialorréia e lacrimejamento também foi notada. As condições de intubação traqueal foram consideradas de regular a ruins na maioria dos pacientes devido ao relaxamento muscular insuficiente.

UNITERMOS: BENZODIAZEPÍNICOS: midazolam; BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES: alcurônio, atracúrio, pancurônio; INTUBAÇÃO TRAQUEAL: respostas circulatórias

Aguiar LMM, Linhares SF, Pederneiras SG, Teixeira Filho N, Oliveira Filho GR - Respuesta Circulatoria a la inducción Traqueal. Estudio con Midazolam y tres bloqueadores neuromusculares

Se estudiaron las respuestas circulatorias a la inducción anestésica con midazolam intravenoso ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) y entubación traqueal en 30 pacientes sin daños cardiovasculares que recibieron uno de los siguientes bloqueadores neuromusculares: pancuronio $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ (n=10), atracúrio $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ (n=10) o alcuronio $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ (n=10). No hubo alteraciones de la frecuencia cardíaca (FC) y de las presiones arteriales sistólicas (PAS) y diastólica (PAD) en ninguno de los grupos antes de la entubación traqueal. Se observó aumento significativo de FC después de la entubación traqueal apenas en los pacientes que recibieron pancuronio y alcuronio teniendo las mayores cifras ocurridas entre los pacientes del grupo que recibió pancuronio. La PAS se elevó significativa y comparativamente en todos los grupos después de la entubación traqueal, lo mismo sucedió con la PAD. También fue notada la alta incidencia de movimiento anormal, sialorrea y lagrimeo. La condiciones de entubación traqueal fueron consideradas de regular a malas en la mayoría de los pacientes debido al relajamiento muscular insuficiente.

REFERÊNCIAS

01. Boralessa H, Senior DF, Whifwam JG - Cardiovascular response to intubation: a comparative study of thiopentone and midazolam. *Anaesthesia*, 1983; 38:623-827.
02. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT et al - Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg*, 1981; 60:802-809.
03. Lebowitz PW, Savarese J - Cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blockers. *ASA Refresh Courses in Anesthesiology*, 1980; 8:103-114.
04. Silva MCSAG, Duarte DF, Buffon A, Martins A - Alterações cardiocirculatorias à intubação traqueal com o emprego de pancurônio, alcurônio e atracúrio. *Rev Bras Anest*, 1988; 38:403-407.
05. Pederneiras SG, Duarte DF, Teixeira F° N, Silva MCSAJ - Midazolam como agente de indução. *Rev Bras Anest*, 1987; 37 (Supl): CBA126.
06. Nocite JR, Serzedo PSM, Menezes AM et al - Midazolam como agente de indução anestésica. *Rev Bras Anest*, 1987; 37 (Supl): CBA128.
07. Kanto J, Sjoval S, Vuori A - Effect of different kinds of premedication on the induction properties of midazolam. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 507-511.
08. Dundee JW, Hallyday NJ, Loughran PG et al - Some factors influencing the response to midazolam. *Br J Anaesth*, 1986; 58:804 P.
09. Eisenkraft JB, Miller R - Induction dose of midazolam (letter). *Br J Anaesth*, 1981; 53:318.
10. Al-Khudhairi D, Whitwam JG, Chakrabarti MK et al - Haemodynamic effects of midazolam and thiopentone during induction of anaesthesia for coronary artery surgery. *Br J Anaesth*, 1982; 54:831-835.
11. Babazono S, Braz JRC, Curi PR - Efeitos do diazepam, flunitrazepam e midazolam em associação com o fentanil durante a indução anestésica. *Rev Bras Anest*, 1988; 38(Supl):105.
12. Scott RPF, Savarese JJ - The cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blocking agente in Katz RL: *Muscle Relaxants. Basic and clinical aspects*, 1° ed, Orlando, Grune & Stratton, 1985: 117-141.
13. Parmentier P, Dagnelie P- Dose-related tachycardia induced by pancuronium during balanced anesthesia with and without droperidol. *Br J Anaesth*, 1979; 51:157-160.
14. Barnes PK, Thomas VJE, Boyd I et al - Comparison of the effects of atracurium and tubocurarine on heart rate and arterial pressure in anaesthetized man. *Br J Anaesth*, 1983; 55:9S-98S.
15. Duarte DF, Pederneiras SG, Linhares SF, Colaço J - Alterações circulatórias provocadas pela intubação orotraqueal: influência de várias técnicas anestésicas, *Rev Bras Anest*, 1981; 31:349-54.