

Artigo Científico

Anestesia Tópica da Orofaringe: Concentrações Plasmáticas de Lidocaína, Interação com Agentes Indutores e Proteção Hemodinâmica à Intubação Traqueal*

José Carlos Almeida Carvalho, TSA¹; Mauro Massafumi Taniwaki²;
Henri Hideki Sato²; Márcia Mitiko Nishida²; Roberto Simão Mathias, TSA³;
Maria Luiza Silva Alves de Paula⁴; Sílvia Regina Cavane Jorge Santos⁵

Carvalho JCA, Taniwaki MM, Sato HH, Nishida MM, Mathias RS, Paula MLSA, Santos SRCJ - Topical Anesthesia of the Oropharynx: Lidocaine Plasma Concentrations, Interaction with Induction Agents and Hemodynamic Protection to Tracheal Intubation

Background and objectives - Laringotracheal instillation of local anesthetics and its consequences are largely documented in the literature; on the other hand, little information is available on the oropharyngeal instillation of these drugs. The purpose of this study was to evaluate the lidocaine plasma concentrations following topical anesthesia of the oropharynx, their hemodynamic effects, the interaction between such effects and the cardiovascular action of the induction agents (propofol and etomidate) and the hemodynamic protection to tracheal intubation induced by the technique.

Methods - Forty patients undergoing general anesthesia were allocated into 4 groups of 10, according to the agent which was instilled in the oropharynx and the drug used in the induction of anesthesia: Group 1, lidocaine and etomidate; Group 2, distilled water and etomidate; Group 3, lidocaine and propofol; Group 4, distilled water and propofol. A standard dose of 150 mg of lidocaine spray 10% was given to the patients receiving local anesthetic. Hemodynamic data (SBP, DBP and HR) were evaluated in the following moments: T1, admission to the operating room; T2, immediately following topical instillation; T3, five minutes following topical instillation; T4, immediately following induction of anesthesia; T5, immediately following tracheal intubation; T6, two minutes following tracheal intubation. Patients receiving lidocaine had blood samples taken 5, 10 and 20 minutes following the conclusion of topical anesthesia for the evaluation of plasma concentrations.

Results - Plasma concentrations of lidocaine were similar in the studied groups and the highest concentration observed was 3.05 µg/ml at 10 minutes. The groups receiving lidocaine showed a significant increase in SBP and DBP in the initial moments, preceding the induction of anesthesia. Following induction, the reduction in DBP was significantly greater in the groups induced with propofol as compared to that observed in the groups induced with etomidate, regardless of the agent instilled in the oropharynx. Following intubation the increases in SBP, DBP and HR were significantly greater in the groups induced with etomidate as compared to those induced with propofol.

Conclusions - topical anesthesia of the oropharynx does not provide hemodynamic protection to tracheal intubation. Lidocaine plasma concentrations associated with the technique are low and do not induce significant hemodynamic effects or major interaction with induction agents.

KEY WORDS - ANESTHESIA: topical, oropharynx; ANESTHETIC, Local: lidocaine; PHARMACOKINETICS: lidocaine; DRUG INTERACTIONS: etomidate, propofol, lidocaine.

* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e no Laboratório de Pesquisa (área de Farmacologia Terapêutica) do Instituto do Coração da FMUSP

1 Médico Supervisor de Anestesia Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP

2 ME2 do CET/SBA da FMUSP

3 Prof. Assistente Doutor da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP

4 Bióloga

5 Prof. Associado de Farmácia da USP e Farmacêutica Chefe

Correspondência para José Carlos Almeida Carvalho

Rua Santelmo 52

04031-000 São Paulo - SP

Apresentado em 23 de janeiro de 1995

Aprovado em 20 de fevereiro de 1995

© 1995, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A anestesia tópica da orofaringe é técnica muito difundida para permitir a intubação oro-traqueal (IOT) no paciente consciente, quando se prevê intubação difícil ou se deseja a profilaxia da aspiração do conteúdo gástrico. Em situações eletivas, a anestesia tópica do laringe e da traquéia é empregada durante a indução anestésica, com a finalidade de proteção hemodinâmica à laringoscopia e à IOT^{1,2}.

O anestésico local instilado na orofaringe, no laringe e na traquéia pode exercer efeitos sistêmicos, dependendo da dose utilizada e da forma de administração, as quais

determinam sua concentração plasmática³⁻⁸. Tais efeitos sistêmicos, quando presentes, podem interagir com os das drogas utilizadas durante a indução da anestesia.

Embora se disponha de ampla informação a respeito da instilação laringo-traqueal de anestésico local e suas consequências¹⁻⁸, o mesmo não acontece para a instilação orofaríngea e suas repercussões. Conforme ressaltado anteriormente, esta técnica é útil na profilaxia da aspiração do conteúdo gástrico, principalmente em pacientes submetidos a cirurgias de urgência. Nestas situações, a anestesia do laringe e da traquéia é desaconselhável, para que se mantenha a integridade dos reflexos protetores das vias aéreas⁹. A possível ação cardiovascular dos anestésicos locais e sua interação com agentes indutores pode ser especialmente importante nesse grupo de pacientes, já que muitas vezes os mesmos se apresentam hemodinamicamente instáveis em consequência da patologia cirúrgica.

Os objetivos deste estudo foram avaliar, em situações eletivas, as concentrações plasmáticas de lidocaína após anestesia tópica da orofaringe, seus efeitos hemodinâmicos, a interação entre tais efeitos e a ação cardiovascular dos agentes indutores da anestesia (etomidato e propofol) e a proteção hemodinâmica à IOT conferida pela técnica.

MÉTODO

Após aprovação Institucional foram estudados, com consentimento, 40 pacientes de ambos os sexos, estado físico ASA I, com idade entre 18 e 50 anos, submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral.

Os pacientes foram aleatoriamente divididos em quatro grupos, de acordo com o agente utilizado na instilação tópica da orofaringe e a droga indutora utilizada na anestesia: Grupo 1 (n=10): instilação tópica com lidocaína e etomidato como indutor; Grupo 2 (n=10): insti-

lação tópica com água destilada e etomidato como indutor; Grupo 3 (n=10): instilação tópica com lidocaína e propofol como indutor; Grupo 4 (n=10): instilação tópica com água destilada e propofol como indutor.

A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam, 0,1 mg.kg⁻¹ IM, 30 minutos antes do horário da cirurgia. A monitorização foi realizada com cardioscópio e aparelho de pressão arterial não invasiva (método oscilométrico). Os pacientes foram submetidos à venoclise em membro superior direito com cateter de teflon calibre 18 G.

Nos grupos 1 e 3 foi realizada anestesia tópica de orofaringe com lidocaína spray a 10%, onde cada instilação libera 10 mg de lidocaína. Foram utilizadas quatro instilações na língua, duas na base da língua, seis nos pilares amigdalinos e três na valécula, com intervalo de um minuto entre os diferentes locais, totalizando 150 mg de lidocaína. Nos grupos 2 e 4, a instilação tópica da orofaringe foi realizada com água destilada, utilizando-se a mesma técnica descrita para os grupos 1 e 3.

Cinco minutos após o final da instilação tópica, foi iniciada a indução da anestesia geral em todos os grupos. Os pacientes receberam 100 µg de fentanil por via venosa e procedeu-se à pré-oxigenação durante três minutos. O agente indutor foi injetado no tempo de 20 segundos. O etomidato foi utilizado na dose de 0,3 mg.kg⁻¹^{10,11} e o propofol na dose de 2,5 mg.kg⁻¹^{12,13}. O relaxamento muscular para intubação orotraqueal foi obtido com succinilcolina 1 mg.kg⁻¹ IV. Todos os pacientes foram mantidos sob ventilação controlada mecânica, com oxigênio a 100%, até dois minutos após a indução.

A frequência cardíaca (FC) e as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram observadas nos seguintes tempos: T1-entrada do paciente na sala cirúrgica; T2-imediatamente após a instilação tópica; T3-cinco minutos após a instilação tópica; T4-imediatamente após a indução anestésica; T5-imediatamente após a IOT; T6-dois minutos após a IOT.

Nos grupos 1 e 3, foram colhidas amostras de 5 ml de sangue venoso, cinco, dez e vinte minutos após o término da administração da lidocaína spray, sendo as amostras centrifugadas e o plasma congelado para posterior dosagem do anestésico local. A lidocaína plasmática foi determinada através de cromatografia gás-líquido, utilizando-se coluna capilar OV 61, de 0,1 mm de filme e 9 m de comprimento, em cromatógrafo GL-14B Shimadzu, equipado com detector de ionização de chama. O método, cujo limite de detecção é 0,25 µg/ml, mostrou linearidade entre 0,25 e 10 µg/ml; o coeficiente de variação intra-dia foi inferior a 5% e o inter-dias inferior a 10%.

Os resultados obtidos nos quatro grupos foram comparados por ANOVA de um fator e pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, sendo valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Os parâmetros antropométricos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados (tabela I).

Tabela I - Parâmetros antropométricos dos pacientes estudados

Grupos	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)
I	31,3 ± 9,6	66,5 ± 9,0	1,65 ± 0,08
II	35,5 ± 8,4	60,9 ± 10,5	1,65 ± 0,10
III	26,6 ± 9,3	65,1 ± 11,9	1,69 ± 0,07
IV	32,5 ± 8,1	66,2 ± 16,7	1,62 ± 0,09

Resultados em média ± desvio padrão

Na tabela II observam-se as concentrações plasmáticas médias da lidocaína nos grupos e momentos estudados, as quais não diferiram estatisticamente. As concentrações médias apresentadas referem-se apenas aos pacientes nos quais as concentrações plasmáticas

foram iguais ou superiores ao limite de detecção do método (0,25 µg/ml). Em muitas das pacientes, principalmente nos momentos iniciais, a concentração plasmática de bupivacaína ficou abaixo do limite de detecção do método, a saber: aos 5 minutos, 7 pacientes no Grupo 1 e 6 pacientes no Grupo 3; aos 10 minutos, 3 pacientes no Grupo 1 e 4 pacientes no Grupo 3; aos 30 minutos, 4 pacientes no Grupo 1 e 2 pacientes no Grupo 3 (Tabela II).

Tabela II - Concentrações plasmáticas de lidocaína (µg/ml)

Grupos	5 min	10 min	20 min
Lido-Eto	1,18 ± 0,57 (0,61-1,76) n=3	1,09 ± 0,76 (0,34-1,85) n=7	1,40 ± 0,61 (0,78-2,01) n=6
Lido-Propo	1,20 ± 0,39 (0,80-1,59) n=4	1,94 ± 1,11 (0,83-3,05) n=6	1,32 ± 0,50 (0,83-1,82) n=8

Resultados em média ± desvio padrão (valores mínimos e máximos)
n: número de pacientes nos quais detectou-se lidocaína. Nos demais pacientes as concentrações plasmáticas foram inferiores ao limite de detecção do método (0,25 µg/ml)

As figuras 1, 2 e 3 mostram os valores médios de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) nos diferentes grupos e momentos estudados.

Na análise dos valores médios de PAS (figura 1), observa-se que houve diferenças estatisticamente significativas nos momentos 2, 3 e 5. Nos momentos 2 e 3, os grupos que receberam lidocaína apresentaram valores maiores de PAS que seus grupos controle. Na indução (momento 4), não se observou interação entre a lidocaína e os agentes indutores. No momento da IOT (momento 5), a diferença ocorreu entre os dois grupos controle onde o aumento da PAS foi significativamente maior no grupo que recebeu etomidato em relação ao grupo que recebeu propofol.

Na análise dos valores médios de PAD (figura 2), observamos que houve diferenças estatisticamente significativas nos momentos 2, 3, 4 e 5. Assim como o observado para a pressão

arterial sistólica, nos momentos 2 e 3, os grupos que receberam lidocaína apresentaram valores de PAD maiores que os dos grupos controle. Na indução da anestesia geral (momento 4), não se observou interação entre a lidocaína e os agentes indutores. Observou-se que o propofol determinou maior queda da PAD que o etomidato. No momento da IOT (momento 5), as diferenças entre os grupos foram devidas aos diferentes agentes indutores; os grupos induzidos com etomidato apresentaram valores significativamente maiores de PAD que os grupos induzidos com propofol.

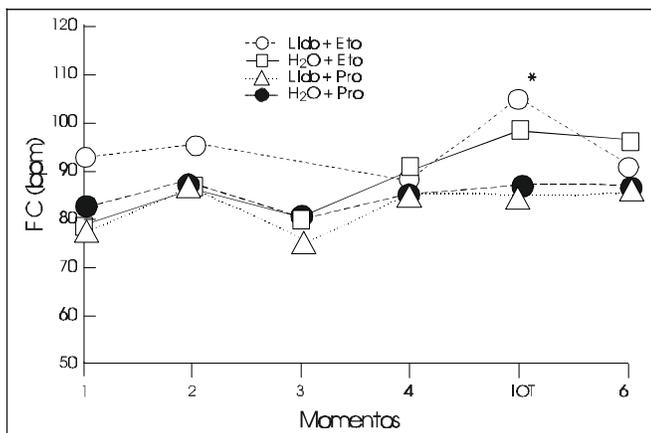


Fig 1 - Valores médios de pressão arterial sistólica nos diferentes grupos e momentos estudados.

*p<0,05; Momento 5 (IOT): Lido-Eto>H2O-Pro e Lido-Pro

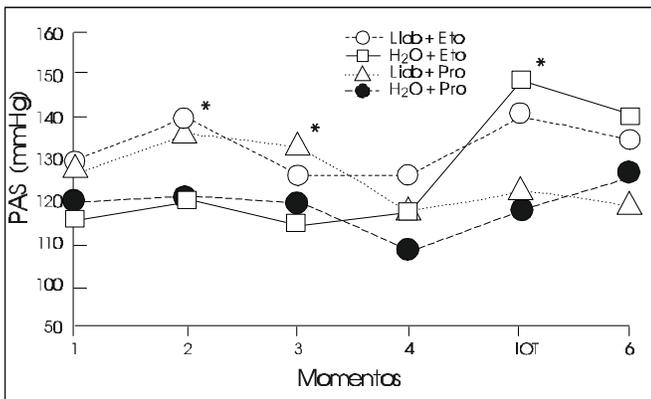


Fig 2 - Valores médios de pressão arterial diastólica nos diferentes grupos e momentos estudados.

*p<0,05; Momento 2: Lido-Eto e Lido-Pro>H2O-Eto e H2O-Pro
Momento 3: Lido-Pro>H2O-Eto
Momento 5 (IOT):H2O-Eto> H2O-Pro

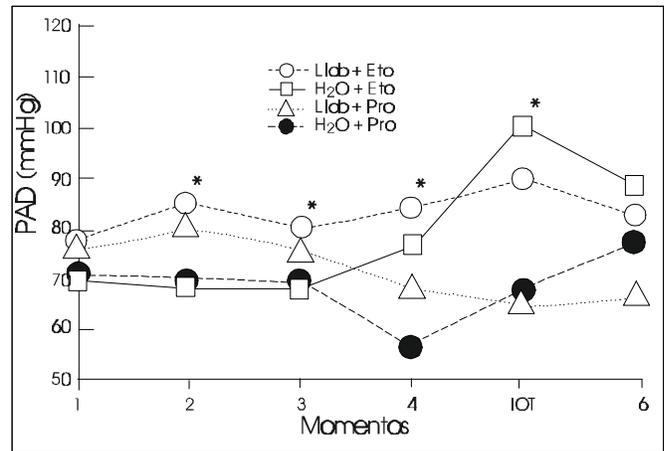


Fig 3 - Valores médios de frequência cardíaca nos diferentes grupos e momentos estudados.

*p<0.05; Momento 2: Lido-Eto>H2O-Eto e H2O-Pro
Momento 3: Lido-Eto>H2O-Eto
Momento 4: Lido-Eto>H2O-Pro e H2O-Eto>H2O-Pro
Momento 5 (IOT): H2O-Eto>Lido-Pro e H2O-Pro
Lido-Eto>Lido-Pro

Na análise da FC (figura 3), observamos que houve diferença estatisticamente significativa no momento da IOT (momento 5), onde o grupo induzido com etomidato sob tópica com lidocaína apresentou valores maiores que os do grupo induzido com propofol nas mesmas condições.

DISCUSSÃO

Concentrações plasmáticas de lidocaína

O anestésico local instilado na orofaringe e traquéia pode exercer ação sistêmica, dependendo da dose utilizada e da forma de administração, as quais determinam sua concentração plasmática. As concentrações plasmáticas de lidocaína observadas após administração tópica são difíceis de serem previstas, pois muitos fatores influenciam sua farmacocinética, principalmente a absorção³⁻⁸. Quando a lidocaína é administrada diretamente na traquéia, a concentração plasmática é elevada, podendo atingir níveis tóxicos³⁻⁸. Os sinais de toxicidade no sistema nervoso central

em pacientes conscientes são raros com concentrações menores que 5 µg/ml; as convulsões são raras com valores menores que 10 µg/ml⁵. Embora o sistema cardiovascular seja tido como mais resistente às ações tóxicas dos anestésicos locais, quando comparado ao sistema nervoso central¹⁴, as concentrações acima citadas são também suficientes para determinarem depressões variáveis do sistema cardiovascular. Em concentrações inferiores as acima citadas a lidocaína, além de exercer ação antiarrítmica¹⁴, tem efeitos simpatomiméticos¹⁵.

As concentrações plasmáticas de lidocaína observadas em nosso estudo foram baixas, o que é compatível com a técnica de anestesia tópica utilizada, onde não foi realizada instilação laringo-traqueal. No tempo de estudo de 5 minutos, não foi possível detectar lidocaína no plasma da maioria dos pacientes, o que demonstra pequena absorção do mesmo; nesse momento do estudo, a maior concentração plasmática encontrada nos dois grupos foi 1,76 µg/ml. A maior concentração plasmática de lidocaína de todo o estudo foi de 3,05 µg/ml, observada aos 10 minutos. Portanto, a instilação de 150 mg de lidocaína spray a 10% em orofaringe, demonstrou ser técnica segura com relação às concentrações plasmáticas observadas.

Efeitos hemodinâmicos da lidocaína

Os efeitos hemodinâmicos próprios da lidocaína podem ser melhor evidenciados nos momentos 2 e 3 do estudo. Os aumentos das pressões arteriais sistólica e diastólica em tais momentos, após a realização da anestesia tópica, podem ser atribuídos à ação sistêmica da lidocaína, que em baixas concentrações pode exercer ação simpatomimética com efeito inotrópico positivo e aumento da resistência vascular periférica¹⁵. Dois outros fatores, entretanto, podem ter colaborado para a elevação da pressão arterial: a) o sabor da solução de lidocaína foi bastante desagradável para alguns

pacientes, causando náuseas em alguns; b) o estresse relacionado ao procedimento, já que os pacientes não receberam nenhuma sedação prévia, com exceção da medicação pré-anestésica.

Interação da lidocaína com os agentes indutores

O momento 4, imediatamente após a indução, é a etapa mais adequada do estudo para se avaliar a interação entre os diferentes agentes. Não observamos efeito resultante da interação da lidocaína com os agentes indutores. A diferença observada na PAD deveu-se exclusivamente ao agente indutor; o propofol determinou maior queda da PAD que o etomidato, provavelmente por determinar maior diminuição da resistência vascular periférica¹³.

Proteção hemodinâmica à intubação conferida pela técnica

Nos momentos T5 e T6, que se seguem à IOT, podemos observar a influência da anestesia tópica sobre a resposta hemodinâmica à laringoscopia e à IOT. O etomidato proporcionou menor proteção contra tal resposta, em comparação com o resultado obtido com o propofol. Comparando-se os grupos que receberam os mesmos agentes indutores, independente de terem ou não recebido lidocaína, não se observaram diferenças estatisticamente significativas no perfil dos parâmetros hemodinâmicos. Portanto, não houve efeito protetor da anestesia tópica à IOT.

Imediatamente após a IOT, observamos um aumento da PAS, PAD e FC; essas alterações hemodinâmicas associadas à laringoscopia e à IOT são mediadas pelo sistema autônomo simpático¹³⁻¹⁵. Os opiáceos, como o fentanil, empregados em associação com agen-

tes de indução, são tidos como capazes de bloquear essas alterações hemodinâmicas¹⁶⁻¹⁷. Em nosso estudo, entretanto, 100 µg de fentanil parecem não ter modificado a resposta à intubação, embora não se tenha utilizado um grupo controle para avaliar este efeito.

Embora a técnica de anestesia tópica utilizada no presente estudo possibilite a intubação traqueal no paciente consciente, não confere proteção hemodinâmica a este procedimento. Por outro lado, as concentrações de anestésico local são baixas, não determinam efeitos hemodinâmicos próprios importantes, nem tampouco determinam interação com os agentes indutores. Parece-nos, portanto, ser a mesma segura para utilização em pacientes submetidos a cirurgias de emergência. Caso a proteção hemodinâmica seja desejada, outras medidas que não comprometam a segurança do paciente devem ser tomadas em associação.

RESUMO

Carvalho JCA, Taniwaki MM, Sato HH, Nishida MM, Mathias RS, Paula MLSA, Santos SRCJ - Anestesia Tópica da Orofaringe: Concentrações Plasmáticas de Lidocaína, Interação com Agentes Indutores e Proteção Hemodinâmica à Intubação Traqueal

Justificativa e objetivos - Embora se disponha de ampla informação a respeito da instilação laringo-traqueal de anestésicos locais e suas conseqüências, o mesmo não acontece para a instilação orofaríngea deste grupo de drogas. O objetivo deste estudo foi avaliar as concentrações plasmáticas da lidocaína após anestesia tópica da orofaringe, seus efeitos hemodinâmicos, a interação entre tais efeitos e a ação cardiovascular dos agentes indutores (propofol e etomidato) e a proteção hemodinâmica à IOT conferida pela técnica.

Método - Quarenta pacientes submetidos à anestesia geral foram divididos em 4 grupos de

10, conforme o agente instilado na orofaringe e a droga utilizada na indução da anestesia: Grupo 1, lidocaína e etomidato; Grupo 2, água destilada e etomidato; Grupo 3, lidocaína e propofol; Grupo 4, água destilada e propofol. Nos pacientes que receberam lidocaína, utilizou-se spray do anestésico a 10% e dose total de 150 mg. Os parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD e FC) foram avaliados nos seguintes momentos: T1-entrada do paciente na sala cirúrgica; T2-imediatamente após a instilação tópica; T3-cinco minutos após a instilação tópica; T4-imediatamente após a indução anestésica; T5-imediatamente após a IOT; T6-dois minutos após a IOT. Nos grupos que receberam lidocaína foram colhidas amostras de sangue venoso, cinco, dez e vinte minutos após o término da instilação, para avaliação das concentrações plasmáticas.

Resultados - As concentrações plasmáticas de lidocaína não diferiram nos grupos estudados, sendo a maior concentração obtida 3,05 µg/ml, no tempo de 10 minutos. Os grupos que receberam lidocaína apresentaram aumento significativo da PAS e da PAD nos momentos iniciais, antes da indução. No momento da indução a queda da PAD foi maior nos grupos induzidos com propofol do que nos grupos induzidos com etomidato, independente de terem ou não recebido lidocaína. No momento da IOT a elevação da PAS, da PAD e da FC foram significativamente maiores nos grupos induzidos com etomidato em relação aos grupos induzidos com propofol.

Conclusões - A anestesia tópica da orofaringe não confere proteção hemodinâmica à IOT. As concentrações plasmáticas de lidocaína resultantes da técnica são baixas, não determinam efeitos hemodinâmicos próprios importantes nem tampouco determinam interação com os agentes indutores.

UNITERMOS: ANESTESIA: tópica, orofaringe; ANESTÉSICO, Local, lidocaína; FARMACOCINÉTICA: lidocaína; INTERAÇÕES DE DROGAS: etomidato, propofol, lidocaína.

RESUMEN

Carvalho JCA, Taniwaki MM, Sato HH, Nishida MM, Mathias RS, Paula MLSA, Santos SRCJ - Anestesia Tópica de la Orofaringe: Concentraciones Plasmáticas de Lidocaína. Interacción con Agentes Inductores y Protección Hemodinámica en la Intubación Traqueal

Justificativa y objetivos - Aunque se dispone de una amplia información a respecto de la instilación laringo-traqueal de anestésicos locales y sus consecuencias, lo mismo no sucede para la instilación orofaríngea de este grupo de drogas. El objetivo de este estudio fue evaluar las concentraciones plasmáticas de la lidocaína después de anestesia tópica de la orofaringe, sus efectos hemodinámicos, la interacción entre tales efectos y la acción cardiovascular de los agentes inductores (propofol y etomidato) y la protección hemodinámica a la IOT conferida por la técnica.

Método - Cuarenta pacientes sometidos a anestesia general fueron divididos en cuatro grupos de 10, conforme el agente instilado en la orofaringe y la droga utilizada en la inducción de la anestesia: Grupo 1, lidocaína y etomidato; Grupo 2, agua destilada y etomidato; Grupo 3, lidocaína y propofol; Grupo 4, agua destilada y propofol. En los pacientes que recibieron lidocaína, se utilizó spray del anestésico a 10% y dosis total de 150 mg. Los parámetros hemodinámicos (PAS, PAD y FC) fueron evaluados en los siguientes momentos. T1- entrada del paciente en la sala cirúrgica; T2- inmediatamente después la instilación; T3 - cinco minutos después la instilación tópica; T4- inmediatamente después la inducción anestésica; T5- inmediatamente después la IOT; T6- dos minutos después la IOT. En los grupos que recibieron lidocaína fueron recogidas muestras de sangre venosa, cinco, diez y veinte minutos después del término de la instilación, para evaluación de las concentraciones plasmáticas.

Resultados - Las concentraciones plasmáticas de lidocaína no divergieron en los grupos estudiados, siendo la mayor concentración obtenida 3,05 mg/ml, en el tiempo de 10 minutos. Los grupos que recibieron lidocaína presentaron aumento significativo de la PAS y de la PAD en los momentos iniciales, antes de la inducción. En el momento de la inducción la caída de la PAD

fue mayor en los grupos inducidos con propofol do que en los grupos inducidos con etomidato, independiente de haber o no recibido lidocaína. En el momento de la IOT la elevación de la PAS, de la PAD y de la FC fueron significativamente mayores en los grupos inducidos con propofol.

Conclusiones - La anestesia tópica de la orofaringe no otorga protección hemodinámica a la IOT. Las concentraciones plasmáticas de lidocaína resultantes de la técnica son bajas, no determinan efectos hemodinámicos propios importantes y tampoco determinan interacción con los agentes inductores.

REFERÊNCIAS

01. Venus B, Polassami V, Pharn CG - Effects of aerosolized lidocaine on circulatory responses to laryngoscopy and tracheal intubation. Crit Care Med, 1984;12:391-394.
02. Vaughan RW, Cobb ML, Roa NL - Cardiovascular responses to laryngoscopy and endotracheal intubation with pancuronium during light general anesthesia. Anesthesiology, 1974;40:75-80.
03. Adriani J, Campbell D - Fatalities following topical application of local anesthetics to mucous membranes. JAMA, 1956, 162:1527-1530.
04. Campbell D, Adriani J - Absorption of local anesthetics. JAMA, 1958;168:873-877.
05. Bromage PR, Robson JG - Concentration of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular, epidural and endotracheal administration. Anaesthesia, 1961;16:461-478.
06. Chu SS, Rah KH, Brannan MD, Cohen JL - Plasma concentration of lidocaine after endotracheal spray. Anesth Analg, 1975;54:438-441.
07. Curran J, Hamilton C, Taylor T - Topical analgesia before tracheal intubation. Anaesthesia, 1975;30:765-768.
08. Scott DB, Littlewood DG, Covino BG, Drummond GB - Plasma lignocaine concentrations following endotracheal spraying with an aerosol. Br J Anaesth, 1976;48:899-902.
09. Stone and Gal - Airway Management, em Miller RD - Anesthesia, 3rd ed., New York, Churchill Livingstone, 1990;1282-1283.
10. Pederneiras SG, Linhares SF, Teixeira Filho N, Duarte DF - Estudo comparativo do etomidato com o tiopental como agente de indução anestésica. Rev Bras Anesthesiol, 1987;37:311-319.

11. Justo da Silva MCSA, Duarte DF, Knabben FW, Bez Batti MACS, Oczarzak Jr D - Etomidato: relação dose-efeito clínico no homem. Rev Bras Anesthesiol, 1989;39:281-285.
12. Nocite JR, Serzedo PSMM, Zuculotto EB, Lees LFB, Delbin AN - Características clínicas da indução anestésica e da intubação traqueal com propofol. Rev Bras Anesthesiol, 1990;40:385-390.
13. Bisinoto FMB, Sobrinho MS - Alterações hemodinâmicas durante a indução e a intubação traqueal: influência do propofol como agente de indução. Rev Bras Anesthesiol, 1990;40:391-394.
14. Carpenter RL, Mackey DC - Local Anesthetics, em Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Clinical Anesthesia, 2ª edição, Philadelphia, Lippincott, 1992; 509-541.
15. Klein SW, Sutherland RI, Morch JE - Hemodynamic effects of intravenous lidocaine in man. Can Med Assoc J, 1968;99:472.
16. Kay B, Healy TEJ, Bolder PM - Blocking the circulatory responses to tracheal intubation: a comparison of fentanyl and nalbuphine. Anaesthesia, 1985;40:960-963.
17. Cheibub ZB, Trachez MM, Almeida Neto JA, Maselli EVS, Silva CELG - Ação do fentanil sobre as alterações cardiocirculatórias provocadas pela laringoscopia e intubação traqueal. Rev Bras Anesthesiol, 1986;26:397-402.