

Determinação da Liberação de Histamina após Uso de Mivacúrio e Rocurônio *

Pedro Paulo Tanaka, TSA¹, Maria Aparecida de Almeida Tanaka¹

RESUMO

Tanaka PP, Tanaka MAA - Determinação da Liberação de Histamina após Uso de Mivacúrio e Rocurônio

Justificativa e Objetivos - Reações que ocorrem durante a anestesia podem ser caracterizadas como anafiláticas ou anafilactóides. Os bloqueadores neuromusculares são responsáveis por parte destas reações. O objetivo deste estudo visa determinar a evidência de liberação de histamina, através da avaliação hemodinâmica e laboratorial, após administração de mivacúrio ou rocurônio, em doses utilizadas na prática clínica para intubação traqueal.

Método - Participaram do estudo trinta pacientes, com idades entre 18 e 70 anos, estado físico ASA I e II, distribuídos em dois grupos: Grupo M (mivacúrio); Grupo R (rocurônio). Os pacientes foram monitorizados por meio de oximetria de pulso, cardioscopia e pressão arterial invasiva. Foram avaliados os parâmetros cardiovasculares e a concentração plasmática de histamina nos seguintes momentos: pré-indução anestésica (M0); após administração de etomidato (M2); dois (M4) e quatro minutos (M6) após a injeção do bloqueador neuromuscular (mivacúrio ou rocurônio). As amostras foram colhidas em seringas resfriadas e centrifugadas por 10 minutos à 1.500 rotações por minuto em centrífuga à 4 °C. As alíquotas foram analisadas pelo método Elisa para determinação da concentração de histamina plasmática.

Resultados - Os dados hemodinâmicos: pressão arterial sistólica, diastólica, média, e frequência cardíaca foram semelhantes entre os grupos estudados. Os níveis plasmáticos de histamina (nanomolar) nos diversos momentos foram: Grupo R (M0 = 4,1 ± 1,05; M2 = 3,85 ± 1; M4 = 4,39 ± 1,93; M6 = 6,04 ± 4,04) e Grupo M (M0 = 3,95 ± 1,47; M2 = 4,48 ± 3,85; M4 = 11,09 ± 15,6; M6 = 7,81 ± 8,38), sem diferenças significativas entre os grupos. Quatro pacientes do Grupo M e três do Grupo R apresentaram aumento da concentração plasmática de histamina em momentos diferentes do estudo, não relacionados com variação hemodinâmica.

Conclusões - Os resultados encontrados sugerem que é baixo o índice de liberação de histamina após administração, de rocurônio e mivacúrio, em um minuto, nas doses preconizadas para intubação traqueal. Não houve evidência de correlação entre a liberação de histamina e alterações hemodinâmicas.

UNITERMOS - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Não-despolarizante: mivacúrio, rocurônio; COMPLICAÇÕES: alergia

SUMMARY

Tanaka PP, Tanaka MAA - Assessment of Histamine Release after Rocuronium and Mivacurium

Background and Objectives - Reactions during anesthesia may be classified as anaphylactic or anaphylactoid. Neuromuscular blockers are responsible for some of these reactions. This study aimed at evidencing histamine release by means of hemodynamic and laboratory assessment after administration of mivacurium or rocuronium, in doses used in clinical practice for tracheal intubation.

Methods - Participated in this study thirty patients aged 18 to 70 years, physical status ASA I and II, who were distributed in two groups: Group M (mivacurium); and Group R (rocuronium). Patients were monitored by pulse oxymetry, cardioscopy, and invasive blood pressure. Cardiovascular parameters and histamine plasma concentration were assessed at different moments: pre-anesthetic induction (M0); after etomidate administration (M2); two minutes (M4) and four minutes (M6) after neuromuscular block (mivacurium or rocuronium). Samples were collected in cooled syringes and were centrifuged for 10 minutes at 1,500 rpm in a 4 °C centrifuge. Values were analyzed by the Elisa method to determine histamine plasma concentration.

Results - Hemodynamic data such as systolic, diastolic, and mean blood pressure and heart rate were similar for both groups. Histamine plasma levels (nanomolar) at different times were: Group R (M0 = 4.1 ± 1.05; M2 = 3.85 ± 1; M4 = 4.39 ± 1.93; and M6 = 6.04 ± 4.04); and Group M (M0 = 3.95 ± 1.47; M2 = 4.48 ± 3.85; M4 = 11.09 ± 15.6; and M6 = 7.81 ± 8.38), without significant differences between groups. Four patients in Group M and three patients in Group R presented increased concentrations of plasma histamine at different times of the study, which were not related to hemodynamic changes.

Conclusions - Our findings suggest that histamine release levels are low after one-minute administration of rocuronium or mivacurium in the dose prescribed for tracheal intubation. There has been no correlation between histamine release and hemodynamic changes.

KEY WORDS - NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Nondepolarizing: mivacurium, rocuronium; COMPLICATIONS: allergy

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), Curitiba, PR
1. Anestesiologista do HC-UFPR

Apresentado em 9 de setembro de 1999
Aceito para publicação em 11 de fevereiro de 2000

Correspondência para Dr. Pedro Paulo Tanaka
Rua Justiniano de Mello e Silva, 355
82530-150 Curitiba, PR
E-mail: tanaka@bsi.com.br

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Reações que ocorrem durante a anestesia podem ser caracterizadas como anafiláticas, isto é, imunológicas mediadas por imunoglobulina E (IgE) ou anafilactóides, não imunológicas mediadas quimicamente¹. Nos dois tipos de reação as manifestações clínicas são idênticas, porém os aspectos fisiopatológicos e o tratamento são bastante diferentes.

Na reação anafilática, a IgE se liga à parede dos mastócitos causando desgranulação e liberação de novas substâncias vasoativas, como a histamina e o leucotrieno. Estas substâncias ativam outros sistemas (cininas e sistema do complemento) e atuam como fatores quimiotáticos para os eosinófilos e neutrófilos. Em contraste, nas reações anafilatóides somente mediadores pré-formados são liberados, entre os quais a histamina é o mais importante.

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) podem causar aumento dos níveis plasmáticos de histamina, através de ambos os mecanismos, sendo que o mecanismo não imunológico ocorre com maior frequência. A liberação de histamina promove redução da resistência vascular periférica, da pressão arterial média e aumento compensatório da frequência cardíaca. Estas alterações são geralmente transitórias e relacionadas com a dose de BNM administrada e à velocidade de injeção. Os BNM também atuam sobre os receptores do sistema nervoso autônomo, causando alterações nas variáveis hemodinâmicas. De acordo com Laxenaire e col (1990), a incidência de reações de natureza alérgica foi de uma ocorrência para cada 6.000 procedimentos anestésico-cirúrgicos².

Este trabalho visa determinar a evidência de liberação de histamina, através da avaliação hemodinâmica e laboratorial, após administração de mivacúrio ou de rocurônio, em doses utilizadas na prática clínica para intubação traqueal.

MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética em pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, participaram do estudo aleatório 30 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 70 anos, peso entre 45 e 100 kg, altura entre 140 a 190 centímetros, estado físico ASA I e II³, submetidos à anestesia geral. Os pacientes foram divididos em dois grupos (M e R) de acordo com o bloqueador neuromuscular (BNM) administrado.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam doença pulmonar, renal, hepática, neuromuscular, história de atopia a medicamentos, e que utilizavam inibidores dos receptores da histamina ou antidepressivos.

Os pacientes de ambos os grupos receberam visita pré-anestésica na noite anterior à cirurgia, na qual foram avaliadas suas condições físicas e solicitadas as autorizações para participação no estudo. Na manhã seguinte, após anestesia local com lidocaína a 1% (1 ml), os pacientes foram submetidos à punção de veia com cânula de vialon[®] 16 ou 18 G e de artéria radial, do lado não dominante, com cânula de vialon[®] 20G. A monitorização constou de eletrocardiografia, na derivação D_{II}, medida da pressão arterial invasiva e oximetria de pulso. A anestesia foi induzida com etomidato (0,3 mg.kg⁻¹). Dois minutos após a injeção do hipnótico, no Grupo M os pacientes receberam 0,2 mg.kg⁻¹ de mivacúrio, e no Grupo R 0,6 mg.kg⁻¹ de rocurônio.

Para dosagem da histamina foram colhidas amostras de sangue arterial (5 ml) antes da administração do etomidato e

dois minutos após, no segundo e no quarto minuto, respectivamente, após a injeção do bloqueador neuromuscular. As colheitas foram feitas de acordo com as recomendações descritas por Lorenz e col⁴. Elas foram realizadas com seringas resfriadas e colocadas em tubos contendo ácido etileno-diaminotetraacético sódico (EDTA) e mantidas em gelo até centrifugação. As amostras foram centrifugadas 20 minutos após a colheita, por um período de 10 minutos, em centrífuga resfriada a 4° C e regulada para 1500 rotações por minuto. Após a centrifugação foram coletados os 2/3 superiores do plasma e colocados em microtúbulos autoclavados, cada um contendo 0,5 ml. As alíquotas foram congeladas à -20° C até a leitura. As concentrações de histamina plasmática foram medidas através de método enzimático (*método Elisa, Coulter Immunotech, França*), com sensibilidade de 0,2 nanomolar (nm). Foram feitas duas leituras para cada amostra. Todas as amostras continuaram congeladas para eventual controle. Valores de histamina plasmática menor que 10 nm foram considerados normais.

Nos mesmos momentos de cada coleta da amostra sanguínea foram registradas as pressões arteriais sistólica, diastólica e média, e a frequência cardíaca.

Os dados referentes a idade, pressão arterial, frequência cardíaca e concentração de histamina foram analisados através do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para o peso e altura foi utilizado o teste *t* de Student. Dados referentes ao sexo e estado físico foram analisados através do teste Exato de Fisher. O intervalo de confiança admitido foi de 95%.

RESULTADOS

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que concerne à idade, peso, altura, sexo e estado físico (Tabela I).

Tabela I - Dados Demográficos

Características	Grupo M (n = 15)	Grupo R (n = 14)
Idade (anos)*	39,60 ± 12,44	41,07 ± 17,11
Peso (kg)*	66,33 ± 12,66	63,57 ± 14,36
Altura (cm)*	165,00 ± 0,08	162,0 ± 0,11
SEXO		
Masculino	4	6
Feminino	11	8
ASA		
I	11	8
II	4	6

* Dados expressos pela Média ± DP.

Os valores dos parâmetros hemodinâmicos em ambos os grupos nos vários momentos estão representados nas figuras 1 a 4. Não houve diferença significativa nos resultados em ambos os grupos.

DETERMINAÇÃO DA LIBERAÇÃO DE HISTAMINA APÓS USO DE MIVACÚRIO E ROCURÔNIO

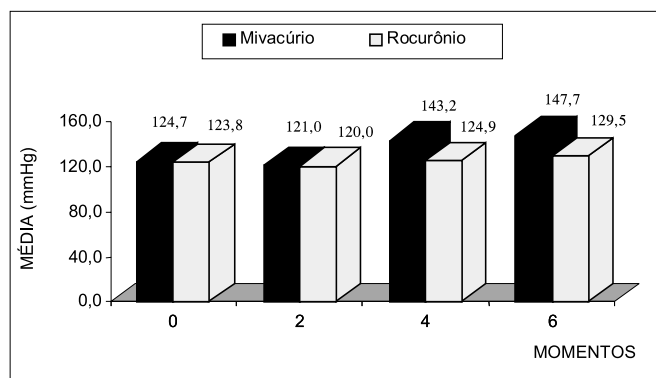


Figura 1 - Pressão Arterial Sistólica Média dos Grupos

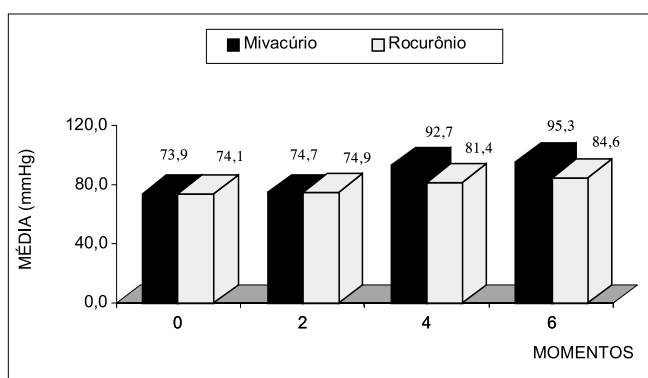


Figura 2 - Pressão Arterial Diastólica Média dos Grupos

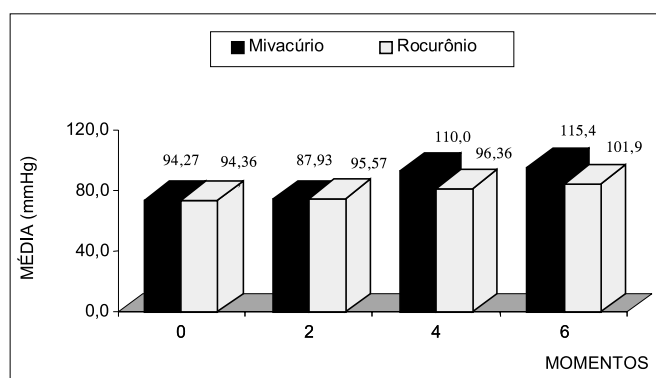


Figura 3 - Pressão Arterial Média dos Grupos

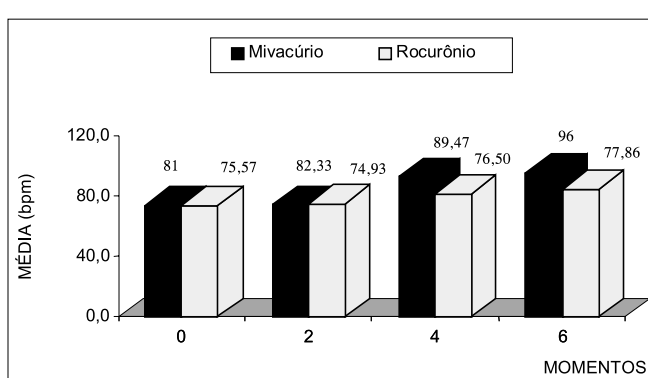


Figura 4 - Frequência Cardíaca Média dos Grupos

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à liberação de histamina (Tabela II).

Tabela II - Concentração Média de Histamina após Administração de Mivacúrio ou Rocurônio nos Vários Momentos (Média ± DP)

Momentos	Histamina Plasmática Nanomolar	
	Grupo M (n = 15)	Grupo R (n = 14)
0	3,95 ± 1,47	4,10 ± 1,05
2	4,48 ± 3,85	3,85 ± 1,00
4	11,09 ± 15,60	4,39 ± 1,93
6	7,81 ± 8,38	6,04 ± 4,04

Um paciente do Grupo R foi retirado do estudo em virtude da hemólise de suas amostras. Quatro pacientes do Grupo M e três do Grupo R apresentaram aumento da concentração plasmática de histamina, em momentos diferentes dos avaliados pelo estudo, não havendo correlação com a variação hemodinâmica.

A administração de etomidato acarretou mioclonia em 20% dos pacientes.

DISCUSSÃO

Os BNM, sedativos, opióides e antibióticos podem causar reação imunológica logo após a indução, apesar da liberação de histamina mediada quimicamente ser a que ocorre mais frequentemente. Pode ser impossível reconhecer um evento realmente alérgico de um mediado quimicamente, visto que algumas drogas podem causar a reação pelos dois mecanismos¹. Entretanto, pequena variação no manuseio prático, pode influenciar de maneira importante a liberação de histamina mediada quimicamente e resultar num ato anestésico mais seguro.

Geralmente, durante o período de indução, os anesthesiologistas administram as drogas rapidamente. Se estas drogas apresentarem propensão para liberação de histamina, mediada via quimicamente, a administração rápida pode aumentar esta resposta, fato particularmente bem documentado com os BNM. Em termos práticos, a diferença entre administrar uma droga em cinco segundos ou em um minuto é somente importante durante a indução em seqüência rápida. Devido a isto, parece prudente fracionar a dose do BNM. Na presente pesquisa foi escolhido o etomidato como agente de indução por apresentar pequena incidência de anafilaxia e perfil hemodinâmico estável. Apesar do tiopental ser um agente muito utilizado em trabalhos clínicos⁵⁻⁷ pode estar

associado a instabilidade hemodinâmica e aumento nas concentrações de histamina plasmática, conforme observado por alguns autores^{8,9}. Estudo mostra que o etomidato foi responsável por 4% dos casos de reação anafilática contra 56% do tiopental¹⁰.

A mioclonia observada em 20% dos pacientes neste estudo após a utilização do etomidato é comum e foi descrita como resultado da desinibição cortical¹¹.

Entre as características desejáveis de um BNM pode-se citar a ausência de liberação de histamina e de alterações no sistema cardiovascular. Estudos experimentais¹² concluíram que somente as doses muito maiores do que as necessárias para o bloqueio neuromuscular causariam bloqueio ganglionar e de receptor muscarínico. Os BNM de baixa potência comparados aos BNM de alta potência oferecem mais moléculas da droga, aumentando a incidência da liberação de histamina via não imunológica. Isto parece ser particularmente verdadeiro para a classe dos benzilisoquinolíneos. Para os BNM da classe dos esteróides pode ser um fator de menor importância, entretanto há um certo limite para esta relativa segurança com respeito a liberação não imunológica de histamina. A baixa potência do Org 7617, parece induzir liberação não imunológica de histamina em doses clínicas¹³.

Neste estudo, a velocidade de injeção dos BNM foi padronizada em um minuto e a dose dos BNM em 2 X ED₉₅, para evitar que estes fatores alterassem o resultado. Nesta pesquisa, os resultados foram semelhantes às primeiras investigações clínicas com rocurônio, que demonstraram não haver liberação significativa de histamina, mesmo com doses até duas vezes maiores às preconizadas^{14,15}. Estudo sobre variações cardiovasculares e a liberação de histamina causadas pela injeção rápida de rocurônio (5 seg), entre doses de 0,6 a 0,9 mg.kg⁻¹, não encontraram variações significativas¹⁶. Outros autores¹⁷ utilizando as mesmas doses empregadas neste estudo, com injeção em 5 segundos, observaram que o rocurônio não causou modificações hemodinâmicas e na concentração de histamina, mas que o mivacúrio apresentou valores até 370% acima do controle na liberação de histamina, diminuição da PAM e aumento da FC.

Na presente pesquisa um paciente do grupo M apresentou níveis basais de histamina elevados, mantendo o mesmo padrão após o uso do BNM, sem apresentar evidências clínicas. Dois pacientes deste mesmo grupo e três pacientes do grupo R tiveram níveis elevados de histamina plasmática, após utilização de BNM, sem relação significativa com as alterações hemodinâmicas. A esse respeito, existe relato¹⁸ evidenciando que o aumento da concentração plasmática de histamina pode não ter relação com os BNM e acontecer devido a outros fatores, entre eles a anestesia e a cirurgia.

De acordo com Savarese e col¹⁹, após a administração de mivacúrio (0,20 mg.kg⁻¹) em velocidades variando entre 10 a 15 segundos, observou-se aumento médio dos níveis de histamina em torno de 132%, enquanto em injeções com velocidade acima de 60 segundos tal fato não foi observado. Em outro estudo²⁰, os autores concluíram que a rápida injeção de mivacúrio em doses 2,5 x ED₉₅ provoca alterações hemodinâmicas e liberação de histamina, e que em injeções mais

lentas estas modificações eram mínimas. Estes dados encontrados na população adulta também foram descritos em crianças por Sarner e col²¹. Por outro lado, Lien e col⁵ sugeriram que a rápida administração de mivacúrio em doses até 8 x ED₉₅ não resultaria na liberação de histamina ou efeitos sobre o sistema cardiovascular. O método empregado por estes autores estabelecia que os pacientes estivessem em plano anestésico antes da administração do BNM.

Na tentativa de diminuir a possibilidade de outros fatores contribuírem para o aumento dos níveis de histamina, as amostras foram colhidas para que a aspiração do sangue não causasse hemólise, o que interferiria no exame laboratorial. Com a mesma finalidade, após a colheita, foram imediatamente colocadas no gelo⁴. O cateter utilizado para colheita foi diferente do usado para administração das drogas, pois várias substâncias, incluindo solução fisiológica, podem causar desgranulação dos mastócitos⁵. As leituras das amostras foram realizadas após o armazenamento de uma quantidade suficiente para o melhor aproveitamento do reagente. Segundo Lorentz e col⁴, este fato não teria nenhuma interferência sobre o resultado, pois a histamina permanece estável quando congelada. Estes autores não encontraram diferenças significativas entre leituras realizadas após um período de quatro meses e de três anos da colheita. Concluíram que existem técnicas confiáveis e que não há justificativa, com exceção do custo, para não fazer as dosagens quando há suspeita de anafilaxia.

Em estudo comparativo entre rocurônio e vecurônio em doses equipotentes, a administração de rocurônio foi associada a um aumento de 7% na FC e redução de 5% da PA (não significativas estatisticamente), não sendo constatado, clínica e laboratorialmente, evidência de liberação de histamina²².

O envolvimento dos sistemas respiratório e cardiovascular na anafilaxia são de extrema importância. Durante anestesia geral ou regional, as alterações cardiovasculares predominam²³, porém, segundo Beard e col²⁴, as complicações pulmonares são responsáveis por 70% das causas de óbito. Estudo em pacientes portadores de doença coronariana mostrou que com doses de 0,6 e 0,9 mg de rocurônio associado a benzodiazepínico e fentanil, não houve alteração no perfil cinético da função ventricular²⁵.

Os resultados encontrados sugerem que o índice de liberação de histamina após administração em um minuto, de rocurônio ou mivacúrio, nas doses preconizadas para intubação traqueal é baixo. Não houve evidência de correlação entre a liberação de histamina e alterações clínicas.

RESUMEN

Tanaka PP, Tanaka MAA - Determinación de la Liberación de Histamina después del Uso de Mivacúrio y Rocurônio

Justificativa y Objetivos - Reacciones que ocurren durante la anestesia pueden ser caracterizadas como anafilácticas o anafilactóides. Los bloqueadores neuromusculares son responsables por parte de estas reacciones. El objetivo de este estudio tiene por finalidad determinar la evidencia de liberación de histamina, a través de la evaluación hemodinámica y laboratorial, después de la administración de mivacúrio o

rocurônio, en dosis utilizadas en la práctica clínica para intubación traqueal.

Método - Participaron del estudio treinta pacientes, con edades entre 18 y 70 años, estado físico ASA I y II, distribuidos en dos grupos: Grupo M (mivacúrio); Grupo R (rocurônio). Los pacientes fueron monitorizados por medio de oximetría de pulso, cardioscopia y presión arterial invasiva. Fueron evaluados los parámetros cardiovasculares y la concentración plasmática de histamina en los siguientes momentos: pré-inducción anestésica (M0); después de administración de etomidato (M2); dos (M4) y cuatro minutos (M6) después de la inyección del bloqueador neuromuscular (mivacúrio o rocurônio). Las muestras fueron cogidas en jeringas resfriadas y centrifugadas por 10 minutos a 1.500 rotaciones por minuto en centrífuga a 4° C. Las alícuotas fueron analizadas por el método Elisa para determinación de la concentración de histamina plasmática.

Resultados - Los datos hemodinámicos: presión arterial sistólica, diastólica, media, y frecuencia cardíaca fueron semejantes entre los grupos estudiados. Los niveles plasmáticos de histamina (nanomolar) en los diversos momentos fueron: Grupo R (M0 = 4,1 ± 1,05; M2 = 3,85 ± 1; M4 = 4,39 ± 1,93; M6 = 6,04 ± 4,04) y Grupo M (M0 = 3,95 ± 1,47; M2 = 4,48 ± 3,85; M4 = 11,09 ± 15,6; M6 = 7,81 ± 8,38), sin diferencias significativas entre los grupos. Cuatro pacientes del Grupo M y tres del Grupo R presentaron aumento de la concentración plasmática de histamina en momentos diferentes del estudio, no relacionados con variación hemodinámica.

Conclusiones - Los resultados encontrados sugieren que es bajo el índice de liberación de histamina después de la administración en un minuto, de rocurônio y mivacúrio, en las dosis preconizadas para intubación traqueal. No hubo evidencia de correlación entre la liberación de histamina y alteraciones hemodinámicas.

REFERÊNCIAS

- Moss J - Muscle relaxants and histamine release. Acta Anaesthesiol Scand, 1995;106:7-12.
- Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Windmer S et al - Anaesthetics responsible for anaphylactic shock. A french multicenter study. Ann Fr Anesth Réanim, 1990;9:501-506.
- Pasternack LR - Screening Patients: Strategies and Studies, em: McGoldrick KE - Ambulatory Anesthesiology: A Problem-Oriented Approach. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995;8.
- Lorenz W, Reimann HJ, Barth H et al - A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma. Hoppe Seylers Z, Physiol Chem, 1972;353: 911-920.
- Lien CA, Belmont MR, Abalos A et al - The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology, 1995;82:1131-1138.
- Doenicke A, Moss J, Lorenz W et al - Are hypotension and rash after atracurium really caused by histamine release? Anesth Analg, 1994;78:967-972.
- Takeda J, Ueda E, Takahashi J et al - Plasma N - methylhistamine concentration as an indicator of histamine release by intravenous d- tubocurarine in humans: preliminary study in five patients by radioimmunoassay kits. Anesth Analg, 1995;80: 1015-1017.
- Doenicke A, Moss J, Lorenz W et al - Effect of oral antihistamine premedication on mivacurium-induced histamine release and side effects. Br J Anaesth, 1996;77:421-423.
- Denman WT, Goudsouzian NG, Gelb C - Comparison of neuromuscular, cardiovascular, and histamine-releasing properties of doxacurium and pipecuronium. J Clin Anesth, 1996;8: 113-118.
- Clarke RS, Watkins J - Drugs responsible for anaphylactoid reactions in anaesthesia in the United Kingdom. Ann Fr Anesth Reanim, 1993;12:105-108.
- Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J et al - Reducing myoclonus after etomidate. Anesthesiology, 1999;90:113-119.
- Muir AW, Houston J, Marshall RJ et al - A comparison of the neuromuscular blocking and autonomic effects of two new short-acting muscle relaxants with those of succinylcholine in the anesthetized cat and pig. Anesthesiology, 1989;70:533-540.
- van der Broek L, Wierda JM, Proost JH et al - Clinical pharmacology of ORG 7617, a short-acting-non-depolarizing neuromuscular blocking agent. Eur J Clin Pharmacol, 1994;46: 225-229.
- Davis GK, Szalm F, London JD et al - Evaluation of histamine release following Org 9426 administration using new radioimmune assay. Anesthesiology, 1991;65:A818.
- Mayer M, Doenicke A, Lorenz W - Histamine releasing potency of rocuronium. Anesthesiology, 1992;77:A906.
- Levy JH, Davis GK, Duggan J et al - Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂-sufentanil anesthesia. Anesth Analg, 1994;78:318-321.
- Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS et al - Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. Br J Anaesth, 1995;75:588-592.
- Moss J, Rosow CE - Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. Anesthesiology, 1983;59:330-339.
- Savarese JJ, Ali H, Basta SJ et al - The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B 1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. Anesthesiology, 1989;70: 386-394.
- Choi WW, Mehta MP, Murray DJ et al - Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride in surgical patients receiving nitrous oxide-narcotic or nitrous oxide-isoflurane anaesthesia. Can J Anaesth, 1989;36:641-650.
- Sarner JB, Brandom BW, Woelfel SK et al - Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) in children during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia. Anesth Analg, 1989;68:116-121.
- McCoy EP, Maddineni VR, Elliot P et al - Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. Can J Anaesth, 1993;40:703-708.
- Fisher MM, Baldo BA - The diagnosis of fatal anaphylactic reactions during anaesthesia: employment of immunoassays for mast cell tryptase and drug-reactive IgE antibodies. Anaesth Intensive Care, 1993;21:353-357.
- Beard K, Jick H - Cardiac arrest and anaphylaxis with anesthetic agents. JAMA, 1985;27:254.
- Cornet JP, Coriat P, Saada M et al - Evaluation of the effects of rocuronium bromide on haemodynamics and left ventricular function in patients undergoing abdominal aortic surgery. Eur J Anaesthesiol, 1994;9:78-81.