



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO ESPECIAL

# A pré-medicação com midazolam antes de secção cesariana não tem efeitos adversos no neonato<sup>☆</sup>

Ahmet Can Senel\* e Fatih Mergan

Departamento de Anestesiologia e Terapia Intensiva, Faculdade de Medicina, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turquia

Recebido em 3 de agosto de 2012; aceito em 27 de agosto de 2012

### PALAVRAS-CHAVE

Secção cesariana;  
Neonato;  
Pré-medicação;  
Midazolam

**Resumo** Como todos os pacientes cirúrgicos, pacientes obstétricas também sentem estresse e ansiedade de operatórios. Isso pode ser prevenido se forem passadas à paciente informações detalhadas sobre sua operação e se forem administrados medicamentos farmacológicos pré-operatórios. Devido aos efeitos depressivos dos sedativos nos neonatos, os medicamentos farmacológicos são omitidos, especialmente em pacientes obstétricas. A literatura contém poucos estudos concernentes ao uso de midazolam no pré-operatório em pacientes de secção cesariana (C/S). Nosso objetivo nesse estudo foi ajudar nossas pacientes passando por cirurgia C/S. Um grupo agendado para C/S eletiva recebeu midazolam  $0,025 \text{ mg kg}^{-1}$  por via intravenosa; o outro grupo recebeu salina. A ansiedade materna foi avaliada com o uso dos escores da *Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale* (APAIS) (Escala de Ansiedade e Informação Pré-operatória de Amsterdam), e os neonatos foram avaliados por Apgar e pelo instrumento *Neonatal Neurologic and Adaptive Capacity Score* (NACS) (Escore Neurológico e de Capacidade Adaptativa do Neonato). Em conclusão, os pacientes pré-medicados com midazolam  $0,025 \text{ mg kg}^{-1}$  medicação tiveram escores de ansiedade significativamente baixos, sem qualquer efeito adverso nos neonatos. Portanto, midazolam pode, com segurança, ser utilizado como agente de pré-medicação na cirurgia C/S.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Introdução

Ansiedade é uma reação natural, que tem origem como resposta à entrada em um ambiente diferente, por

exemplo, uma sala de operação. Como todos os demais pacientes agendados para cirurgia, as pacientes obstétricas também podem sentir estresse e ansiedade operatórios, podendo evoluir para uma resposta de estresse autônomo em associação com essa eventualidade. Essa resposta de estresse leva à vasoconstrição nas artérias uterinas e pode causar angústia fetal.<sup>1,2</sup> Essa situação pode ser prevenida; para tanto, devem ser fornecidas informações detalhadas à paciente sobre sua operação e devem ser administrados medicamentos farmacológicos pré-operatórios, por exemplo, benzodiazepínicos ou narcóticos. Devido aos efeitos depressivos dos

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2012.08.005>

<sup>☆</sup> Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [acsenel@gmail.com](mailto:acsenel@gmail.com) (A.C. Senel).

	Absolutamente não	1	2	3	4	5	Very much
1. Estou preocupado com relação ao anestésico							
2. O anestésico está continuamente em minha mente							
3. Gostaria de saber o máximo possível sobre o anestésico							
4. Estou preocupado com o procedimento							
5. O procedimento está continuamente em minha mente							
6. Gostaria de saber o máximo possível sobre o procedimento							

Figura 1 Escala de Ansiedade e Informação Pré-operatória de Amsterdam.

sedativos nos neonatos, medicamentos farmacológicos são omitidos, especialmente em pacientes obstétricas. Já foram publicados muitos relatos de casos concernentes ao baixo tono muscular por ocasião do nascimento entre neonatos e mulheres grávidas medicadas com diazepam, especialmente nos anos de 1960.<sup>3,4</sup> Esses eventos resultaram em uma antipatia disseminada com relação aos benzodiazepínicos e, como resultado, a literatura sobre esse tópico é insuficiente. A literatura contém poucos estudos que tenham se debruçado sobre o uso de midazolam, um agente de ação rápida e curta, em pacientes de secção cesariana (C/S).

O objetivo desse estudo é determinar a capacidade da pré-medicação com midazolam em reduzir o estresse em pacientes obstétricas. Comparamos escores de ansiedade em pacientes obstétricas agendadas para cirurgia cesariana eletiva e que estavam sob anestesia regional.

Com esse estudo, pretendemos comparar escores de ansiedade em pacientes obstétricas agendadas para cirurgia cesariana eletiva com a técnica de anestesia regional em grupos sob sedação usando midazolam, ou sem sedação; também comparamos escores de Apgar e Neurologic and Adaptive Capacity Score (NACS) entre neonatos nesses grupos.<sup>5</sup>

## Materiais e métodos

Realizamos esse estudo com 50 casos com idades entre 18 e 40 anos, indicados para cirurgia cesariana eletiva para seu primeiro bebê. As participantes foram antecipadamente informadas sobre o estudo e forneceram consentimento por escrito, tendo sido formados grupos American Society of Anesthesiologists (ASA) 1 e 2 depois da obtenção da aprovação pela Comissão Ética.

Os critérios de exclusão foram: casos não eletivos, gestações múltiplas, gestações prematuras, casos com anomalia fetal e atraso no desenvolvimento fetal, patologias que poderiam afetar o equilíbrio ácido-básico, pacientes com diabete melito, pacientes hipertensas, casos com complicações obstétricas (p.ex., hemorragia anteparto e malformações congênitas), bebês com peso ao nascer abaixo de 2.500 g ou em risco de aspiração de mecônio/líquido amniótico, e casos contraindicados para anestesia regional ou que recusaram essa técnica. Durante o estudo, excluímos quatro mulheres grávidas nas quais não foi possível fazer a anestesia espinal, e um bebê com mecônio.

Alocamos randomicamente as pacientes em dois grupos de 25 membros cada. O primeiro grupo foi pré-medicado com midazolam 0,025 mg kg<sup>-1</sup> iv (Grupo I), enquanto que o grupo de controle recebeu igual quantidade de salina

(Grupo II) na enfermaria de espera 30 minutos antes da cirurgia.

Avaliamos a ansiedade das pacientes com a Escala de Ansiedade e Informação Pré-operatória de Amsterdam (APAIS, *Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*) e medimos o bem-estar dos neonatos utilizando as escalas Apgar e Escore Neurológico e de Capacidade Adaptativa do Neonato (NACS, *Neonatal Neurologic and Adaptive Capacity Score*). Visitamos as pacientes agendadas para cirurgia em seus quartos para avaliação com APAIS. Trata-se da *Amsterdam Preoperative Anxiety Information Scale*<sup>6</sup> (fig. 1). Desenvolvida por um grupo holandês em 1996, APAIS contém seis perguntas relacionadas às preocupações e ansiedades das pacientes. Optamos pelo uso de APAIS para a análise objetiva da ansiedade em pacientes agendadas para cirurgia cesariana, visto ser instrumento de administração rápida e fácil.

No dia da cirurgia, administramos midazolam 0,025 mg kg<sup>-1</sup> iv às pacientes do Grupo I na enfermaria de espera pré-operatória, por ocasião de sua chegada à suíte operatória para a cirurgia eletiva. As pacientes do Grupo II receberam igual volume de salina. Tanto midazolam como salina foram administrados pelo mesmo assistente de anestesia, que não faz parte do grupo de autores desse artigo. Cinco minutos depois, um pesquisador repetiu APAIS. Em seguida, as pacientes foram conduzidas à suíte operatória.

Trinta minutos antes da cirurgia, todas as pacientes receberam reposição com cristalóide 15 mL kg<sup>-1</sup> por hora através de duas cânulas intravenosas #20 no dorso da mão ou na região antecubital. Aplicamos monitoração de rotina para pacientes conduzidas para cirurgia. Fizemos procedimentos não invasivos (tensão arterial, monitoração por ECG e oximetria de pulso) ao longo de toda a operação. Criamos condições para que todas as pacientes recebessem 2 L min<sup>-1</sup> de oxigênio por máscara durante toda a cirurgia.

Para a anestesia espinal, administramos 12,5 mg de levobupivacaína intratecal utilizando agulha espinal 25-G com as pacientes em decúbito. Determinamos o nível de bloqueio sensitivo com os testes de quente-frio e da alfinetada. Depois de assegurado um nível suficiente de bloqueio sensitivo, iniciava-se a cirurgia. Em seguida à anestesia espinal, mantivemos a pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg. Administramos um bolo de 10 mg iv de efedrina para os casos que descessem abaixo desse nível.

Depois da remoção do bebê, fizemos um exame básico do neonato, registrando os escores Apgar nos minutos 1 e 5 (fig. 2). Em seguida aos cuidados básicos do neonato e à

Sinal	Escore 0	Escore 1	Escore 2
Frequência cardíaca	Ausente	< 100•min-1	> 100•min-1
Respiração	Ausente	Fraca	Bom choro
Tono muscular	flácido	Alguma flexão	Bem flexionado
Reflexos	Sem resposta	Faz careta	Tosse/espirra
Cor	Pálido/azulado	Extremidades azuis	Completamente róseo

**Figura 2** Escore de Apgar.

secção do cordão umbilical por clampeamento, medimos e registramos NACS no minuto 15 (fig. 3).

No pós-operatório, avaliamos as pacientes em termos de complicações: convulsões, náusea, vômito, vertigem, cefaleia, tremores, tinido nos ouvidos, confusão, gosto metálico na boca, prurido, alucinações ou depressão respiratória (frequência respiratória inferior a 10/min e SpO<sub>2</sub> abaixo de 91%). As pacientes foram mantidas na sala de recuperação durante 30 min; em seguida, foram encaminhadas à enfermaria.

Analizamos a média e o desvio padrão dos dados demográficos pela aplicação do teste *t*. Analizamos a correlação entre os escores Apgar, APAIS e NACS aplicando o teste do qui-quadrado. Em seguida à análise, consideramos  $p < 0,05$  como significativo;  $p > 0,05$  foi considerado não significativo.

**Tabela 1** Valores de idade, peso e American Society of Anesthesiologists para os grupos

	Grupo I (25)	Grupo II (25)	p
Idade (anos)	28,8 ± 4,40	29,8 ± 4,09	0,93
Peso (kg)	76,4 ± 5,82	75,6 ± 4,36	0,54
ASA	88% ASA I	92% ASA I	0,63
	12% ASA II	8% ASA II	0,63

ASA, American Society of Anesthesiologists.

## Resultados

A **tabela 1** exibe os valores para peso, idade média e ASA das pacientes obstétricas. Determinamos que não há diferença

	0	1	2	
Capacidade adaptativa	1 Resposta a sons	Ausente	Leve	Vigorosa
	2 Habituação aos sons	Ausente	7-12 estímulos	< 6 estímulos
	3 Resposta à luz	Ausente	Leve	Pisca, susto
	4 Habituação à luz	Ausente	7-12 estímulos	< 6 estímulos
	5 Consolabilidade	Ausente	Difícil	Fácil
Total capacidade adaptativa				
Passivo tone	6 Sinal do cachecol	Dobra o pescoço	O cotovelo ultrapassa ligeiramente a linha média	O cotovelo não chega à linha média
	7 Lembrança dos hábitos intestinais	Ausente	Fraca e lenta	Reprodutível
	8 Ângulo poplíteo	> 110	100-110	< 90
	9 Lembrança dos membros inferiores	Ausente	Fraco e lento	Reprodutível
Tono ativo	10 contração ativa dos flexores do pescoço	Ausente ou anormal	Difícil	Boa; a cabeça é sustentada
	11 Contração ativa dos extensores do pescoço, da posição de inclinação para frente	Ausente ou anormal	Difícil	Boa; a cabeça é sustentada
	12 Preensão palmar	Ausente	Fraca	Excelente; reprodutível
	13 Resposta à tração em seguida à preensão palmar	Ausente	Ergue partes do peso corpóreo	Ergue todo o peso do corpo
	14 Reação de sustentação (posição ereta)	Ausente	Temporária; incompleta	Forte; sustenta todo o peso do corpo
Reflexos primários	15 Marcha automática	Ausente	Difícil de obter	Perfeita; reprodutível
	16 Reflexo de Moro	Ausente	Fraco; incompleto	Perfeito; completo
	17 Sucção	Ausente	Fraca	Perfeita; em sincronia com a deglutição
Avaliação Geral	18 Estado de alerta	Coma	Letargia	Normal
	19 Choro	Ausente	Fraca	Normal
	20 Atividade motora	Ausente ou visivelmente excessiva	Reduzida ou levemente excessiva	Normal
Total neurológico				
Escore total 15. Minutos de vida				

**Figura 3** Escore Neurológico e de Capacidade Adaptativa do Neonato.

**Tabela 2** Análises dos grupos pelos instrumentos Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale, Apgar e Neonatal Neurologic and Adaptive Capacity Score

	Grupo I	Grupo II	p
APAIIS 1º min	18,24 ± 4,23	17,84 ± 3,77	0,725
APAIIS 5º min	10,84 ± 3,51	15,00 ± 3,29	0,0001
Apgar 1º min	7,28 ± 1,11	7,32 ± 1,51	0,91
Apgar 5º min	9,12 ± 0,58	9,16 ± 0,73	0,83
NACS	31,24 ± 5,01	30,60 ± 5,22	0,66

APAIIS, Escala de Ansiedade e Informação Pré-operatória de Amsterdam (*Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*); NACS, Escore Neurológico e de Capacidade Adaptativa do Neonato (*Neonatal Neurologic and Adaptive Capacity Score*).

significativa entre os grupos de pacientes em termos de idade ( $p=0,93$ ), peso ( $p=0,54$ ) ou ASA ( $p=0,63$ ). Os resultados de APAIS diferiram significativamente entre os dois grupos, mas não houve diferença entre os grupos para valores de Apgar ou NACS para neonatos (tabela 2).

## Discussão

Ansiedade é uma reação particularmente natural para indivíduos prestes a serem operados pela primeira vez. Contudo, a ansiedade pré-operatória leva a respostas fisiopatológicas no corpo. O sucesso de um procedimento cirúrgico depende de muitas variáveis somáticas e clínicas, entre as quais ocupa posição saliente o estado psicológico do paciente. Portanto, a ansiedade pré-operatória tem sido objeto de numerosas pesquisas.<sup>7-10</sup> Muitos pesquisadores informaram que aumento na ansiedade pré-operatória significa maior uso do agente anestésico e mais analgesia peri e pós-operatória, além de uma hospitalização mais prolongada.<sup>11,12</sup> Embora tenham sido publicados vários estudos concernentes ao uso de midazolam na anestesia regional, é limitado o número de estudos que tratam de seu uso em casos de C/S.<sup>13-18</sup>

Os objetivos mais importantes na administração de pré-medicação pelo anestesiológista são a supressão dos sentimentos de medo e de ansiedade e o estabelecimento de um leve estado de sono e amnésia.<sup>19-22</sup> É provável que ocorram estados de ansiedade, por exemplo, preocupação com relação à anestesia e com o risco de morte, medo de que o bebê tenha algum defeito, medo da dor e preocupações com relação à perda do controle corporal em pacientes agendados para algum procedimento cirúrgico. Estudos informaram que 60%-80% dos pacientes ficam ansiosos no período pré-operatório.<sup>23,24</sup> O componente psicológico da pré-medicação está representado pela conversa do paciente com parentes antes da cirurgia e por sua preparação psicológica para a operação, ao receber informações sobre o procedimento. O componente farmacológico na pré-medicação envolve a superação da ansiedade com agentes farmacológicos e o estabelecimento da amnésia e da analgesia.<sup>25-27</sup>

Embora a sedação tenha ampla gama de usos nos modernos procedimentos da anestesia regional, seu provável efeito depressivo no neonato em operações cesarianas explica seu uso raro ou inexistente. O papel da sedação é ainda mais importante em uma operação como a C/S,

em que a ansiedade e o estresse pré-operatório da futura mãe são consideráveis. A vasoconstricção se instala nas artérias uterinas como resultado do estresse que acomete a gestante e de sua resposta autônoma – podendo acarretar angústia fetal.

Midazolam is é um fármaco lipofílico, capaz de atravessar a placenta por difusão passiva. Em um estudo experimental com animais sobre o uso de midazolam na gestação, esse agente e seu metabólico 1-hidroxi metil midazolam atravessaram a placenta, tendo sido medida a concentração plasmática. Estudos demonstraram a distribuição na circulação e a meia-vida de midazolam e de seus metabólitos, tanto na circulação materna como na circulação fetal.<sup>28</sup>

Kanto et al. administraram midazolam 0,075 mg/kg iv às mães em seguida à remoção do bebê por C/S realizada sob anestesia epidural; as pacientes foram excepcionalmente cooperativas, ao serem conduzidas à sala de recuperação.<sup>31</sup> Isso mostra a superioridade de midazolam como agente de ação rápida e de curta duração, em comparação com outros benzodiazepínicos.

Em um estudo sobre esse tópico, Frölich et al. administraram uma dose única de midazolam 0,02 mg/kg e fentanil 1 mcg/kg iv a pacientes em C/S. A medicação foi administrada antes da anestesia espinal, durante a etapa de limpeza da pele. Esses autores informaram não ter havido diferença nos escores Apgar entre o grupo de controle e o grupo medicado com a combinação de midazolam e fentanil.<sup>18</sup> Nesse estudo, a dose selecionada foi determinada como aquela que não acarretaria depressão materna e nem comprometeria a respiração, mas que teria efeito clínico na ansiedade.

A dose dos agentes farmacológicos utilizados e o momento de sua aplicação na pré-medicação são aspectos muito importantes. Por essa razão, administramos midazolam 0,025 mg kg<sup>-1</sup> iv enquanto as pacientes estavam ainda na sala de espera da suíte operatória. Optamos por esse momento para que fosse suprimida a crescente ansiedade em mulheres grávidas – um grupo de pacientes com características especiais – antes de seu ingresso na suíte operatória. Acreditamos que o ponto fraco do estudo de 2006 de Frölich et al. foi que esses autores administraram fentanil e midazolam imediatamente antes do procedimento da anestesia espinal. Planejamos nosso estudo com a intenção ter a possibilidade de administrar a pré-medicação de rotina em nossa clínica a esse grupo especial de pacientes, em que é muito intensa a emoção pré-cesariana. Além disso, determinamos que a dose selecionada no estudo de Frölich et al. (midazolam 0,02 mg kg<sup>-1</sup> e fentanil 1 mcg kg<sup>-1</sup>) seria de tal ordem a não causar depressão materna ou comprometer a respiração, mas que ainda exerceria efeito clínico. Assim, selecionamos a dose de 0,025 mg kg<sup>-1</sup>, próxima à dose de Frölich et al. e que consideramos como efetiva em nossa própria prática clínica.

Em um estudo publicado por Fung et al. in 1992, os autores informaram que 90% das mães adormeceram antes da cirurgia com a administração de midazolam iv. com a finalidade de sedação em C/S realizadas sob anestesia espinal. Os autores informaram ainda não terem observado diferença nessas operações entre escores Apgar dos neonatos e valores do pH da veia umbilical, em comparação com os valores do grupo de controle.<sup>29</sup>

Foi informado que uma das principais razões para que a paciente decline a sedação antes da cirurgia cesariana sob anestesia regional é o desejo da mãe em ver seu bebê nascer, e lembrar desse momento.<sup>30</sup> A dose utilizada em nosso estudo foi considerada como capaz de atender a nossos critérios: não causar amnésia na mãe ou impedi-la de ver seu bebê nascer e de lembrar “esse momento”. Em 1987, Heyman e Salem recomendaram que a ansiedade nesse período poderia ser contornada conversando com a paciente e tocando música depois da extração do bebê, em vez de recorrer à administração de midazolam – com isso, poderiam ser evitadas as características amnésicas desse agente.<sup>31</sup> No entanto, essa estratégia não pretende reduzir a ansiedade pré-operatória da paciente. Em nossa opinião, consideramos mais válido que a ansiedade seja eliminada – ou pelo menos minimizada – durante o período em que a ansiedade está mais exacerbada (por ocasião da entrada na suíte operatória e antes do surgimento do bebê) e não durante o período subsequente ao surgimento do bebê, quando a mãe já estará emocionalmente relaxada.

Também lançamos mão do sistema Apgar de pontuação, outra área de avaliação frequentemente utilizada para determinar o bem-estar do neonato. Esse sistema de pontuação desenvolvido pela Dra. Virginia Apgar é método de fácil aplicação; Apgar sugere se o bebê precisa de ressuscitação ao nascer e como responderá aos esforços de ressuscitação; além disso, permite uma rápida avaliação do estado clínico do neonato.

Selecionamos o sistema de pontuação NACS para permitir a avaliação dos efeitos potenciais que podem surgir em um neonato exposto a qualquer agente farmacológico. Consideramos como apropriado para nosso estudo o escore NACS, um sistema de pontuação estabelecido com a finalidade de diferenciar a depressão do neonato dependente de opioide *versus* estados depressivos secundários como a asfixia. Contrariamente a estudos já publicados, essas avaliações demonstraram que a pré-medicação com midazolam não causa efeitos adversos nos neonatos.

A limitação de nosso estudo é o tamanho da amostra. Há necessidade de novos estudos com maior número de participantes; eles possibilitarão conclusões mais abalizadas com efeitos colaterais mínimos, mas com uma dose maior de midazolam.

Em conclusão, nossa opção pela dose de 0,025 mg kg<sup>-1</sup> e o momento escolhido para administração de midazolam levaram à redução da ansiedade nas mães e não provocaram efeitos negativos observados nos neonatos.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Erdem MK, Özgen S, Coşkun F, Obstetrik Anestezi ve, Analjezi, Kişnişçi H, Gökşin E, editors. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Melisa Matbaacılık; 1996. p. 173–86.
- Ralston DH, Shnider SM, deLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermin and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*. 1974;40:354.
- Atabey B. Cerrahi Hastanın Premedikasyonu. Morgan GE, Mikhail SM. Klinik Anesteziyoloji. Lange, 3rd edition. Güneş Kitabevi; 2004. 175-6.
- Morgan GE, Mikhail SM. Maternal ve Föetal Fizyoloji ve Anestezi. Klinik Anesteziyoloji. Lange. 3rd edition Güneş Kitabevi; 2004. p. 804–16.
- Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, et al. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology*. 1982;56:340–50.
- Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, et al. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesth Analg*. 1996;82:445–51.
- Janis IL. Psychological stress. Psychoanalytic and behavioral studies of surgical patients. New York: Academic Press; 1958.
- Wilson EE. Preoperative anxiety and anaesthesia: their relation. *Anesth Analg*. 1969;48:605–9.
- Tolksdorf W. Der praoperative Stress. Berlin: Springer; 1985.
- Karanci AN, Dirik G. Predictors of pre and post-operative anxiety in emergency surgery patients. *J Psychosom Res*. 2003;55:363–9.
- Mitchell M. Patient anxiety and modern elective surgery: a literature review. *J Clin Nurs*. 2003;12:806–15.
- Sjoling M, Nordahl G, Olofsson N, et al. The impact of pre-operative information on state anxiety, postoperative pain and satisfaction with pain management. *Patient Educ Couns*. 2003;51:169–76.
- Gillberg C. Floppy infant syndrome” and maternal diazepam (Letter). *Lancet*. 1977;2:244.
- Haram K. Floppy infant syndrome” and maternal diazepam (Letter). *Lancet*. 1977;2:612–3.
- Kanto J, Sjövall S, Erkkola R, et al. Placental transfer and maternal midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33:786–91.
- Vree TB, Reekers-Ketting JJ, Fragen RJ, et al. Placental Transfer of Midazolam and Its Metabolite 1-Hydroxymethylmidazolam in the Pregnant Ewe. *Anesth Analg*. 1984;63:31–4.
- Kanto J, Aaltonen L, Erkkola R, et al. Pharmacokinetics and sedative effect of midazolam in connection with caesarean section performed under epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1984;28:116–8.
- Rama-Maceiras P, Gomar C, Criado A, et al. [Sedation in surgical procedures using regional anesthesia in adult patients: results of a survey of Spanish anesthesiologists]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2008;55:217–26.
- Ahmed A, Khan FA, Hussain A. Comparison of two sedation techniques in patients undergoing surgical procedures under regional anaesthesia. *J Pak Med Assoc*. 2007;57:548–52.
- Savoia G, Loreto M, Gravino E, et al. Monitored anesthesia care and loco-regional anesthesia. *Vascular surgery use Minerva Anesthesiol*. 2005;71:539–42.
- Pongraweevan O, Lertakyamane J, Luangnateethep U, et al. The efficiency of different adjunct techniques for regional anesthesia. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:371–6.
- Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology*. 2001;95:1151–9.
- Frölich MA, Burchfield DJ, Euliano TY, et al. A single dose of fentanyl and midazolam prior to Caesarean section have no adverse neonatal effects. *Can J Anaesth*. 2006;53:79–85.
- Badner NH, Nielson WR, Munk S, et al. Preoperative anxiety detection and contributing factors. *Can Anaesth*. 1990;37:444–7.
- Lichter LJ, Johanson CE, Mhoon D, et al. Preoperative anxiety, does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery? *Anesthesiology*. 1987;67:595–9.
- Boeke S, Jelecic M, Bonke B. Preoperative anxiety variables as possible predictors of postoperative stay in hospital. *Br J Clin Psychol*. 1992;31:366–8.

27. Goldman L, Ogg TW, Levey AB. Hypnosis and day case anaesthesia: a study to reduce preoperative anaesthetic requirement. *Anaesthesia*. 1988;43:466-9.
28. Weis OF, Sriwatanakul K, Weintraub M, et al. Reduction of anxiety and postoperative analgesic requirements by audiovisual instruction. *Lancet*. 1983;1:43.
29. Fung BK, Gislefoss AJ, Ho ES. The sedative effect of intravenous injection of low dose midazolam during spinal anesthesia in cesarean section. *Ma Zui Xue Za Zhi*. 1992;30:159-62.
30. Miller RD. *Anesthesia: psychological preparation and preoperative medication*. New York: Churchill-Livingstone; 1990. p. 895-928.
31. Heyman HJ, Salem MR. Midazolam in obstetric anesthesia. *Anesthesiology*. 1987;67:443-4.