

Ação Antagonista do Flumazenil sobre o Midazolam

Paulo Mozart Passos Pereira¹ & Thereza Christina Leão Pereira Carvalhaes²

Pereira P M P, Carvalhaes T C L P - Antagonism of midazolam by flumazenil

Benzodiazepines are drugs with anxiolytic, hypnotic, anticonvulsant and muscle relaxant properties. These actions are exerted by facilitating the action of GABA (gamma amino butyric acid) in increasing the conductance to Cl ions, leading to cell hyperpolarization and inhibition of impulse transmission. This inhibitory action can be reverted in a reversible manner, by specific antagonists, such as flumazenil (RO 15-1788) which competitively displaces the agonist from its receptor. In this study, twenty patients underwent different surgical procedures under different anesthetic techniques. The benzodiazepine midazolam was used associated or not with fentanyl and/or isoflurane, and at the end of the procedure, fractional doses of the antagonist, flumazenil (RO 15-1788) were given. The ability of flumazenil to revert midazolam action, drug tolerance, the quality of awakening and the time spent in the recovery room were analysed. Data analysis led to the conclusion that the action of the antagonist was evident even in the presence of other CNS depressants as fentanyl and/or isoflurane.

Key Words: ANTAGONIST: flumazenil; HYPNOTICS: midazolam; TRANQUILIZERS, Benzodiazepine: midazolam

Os benzodiazepínicos são fármacos com propriedades ansiolíticas, hipnosedativas, anticonvulsivantes e miorelaxantes^{1,2}.

Atuam através de receptores neuronais em diversos locais do sistema nervoso central, incluindo neurônios do córtex cerebral, substância "nigra", hipocampo, cerebelo e medula espinhal^{2,3}.

O efeito depressivo na atividade neuronal e consequente à exacerbação seletiva da transmissão sináptica inibitória GABAérgica, pois parece haver facilitação da ação GABA em aumentar a condutância do íon cloreto nas sinapses, levando a hiperpolarização das células com ação inibitória^{2,3}.

Alguns benzodiazepínicos como o diazepam e flu-

nitrazepam apresentam, por vezes, características indesejáveis como meia-vida de eliminação longa, alguns metabólitos ativos, irritação ou dor no local da injeção.

A ação farmacológica dos benzodiazepínicos pode ser abolida, de maneira reversível, através de antagonistas específicos, dentre eles o flumazenil^{2,4}.

Este é um derivado imidazobenzodiazepínico com ação altamente específica^{4, 5, 6}. O antagonismo somente é efetivo contra substâncias que agem no comando do receptor benzodiazepínico no sistema nervoso central. A droga é inoperante quando estão presentes efeitos farmacológicos de outros depressores centrais como barbitúricos, etomidato, quetamina, valproato, haloperidol e outros⁵. No caso de associações dessas drogas com benzodiazepínicos, a ação só se faz sobre estes últimos componentes.

Ao deslocarem, de maneira competitiva, o agonista do receptor, os efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos no sistema nervoso central são abolidos⁴.

Quando utilizados nas doses terapêuticas, sua ação limita-se ao bloqueio reversível da ação dos benzodiazepínicos; todavia, em doses muito elevadas, sua atividade intrínseca (agonista parcial) pode ser notada⁵.

O objetivo deste estudo foi observar a capacidade do flumazenil em reverter a ação do benzodiazepínico midazolam. Essa droga foi selecionada por apresen-

Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia do Hospital Irmãos Penteados (HIP) e Santa Casa de Misericórdia de Campinas (SCMC).

1 Membro Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento SBA do HIP e SCMC

2 Membro do Corpo Clínico do Depto. de Anestesiologia do HIP e SCMC

Correspondência para Thereza Christina Leão Pereira Carvalhaes
Av. Princesa D'Oeste, 858/64
13025- Campinas - SP

Recebido em 4 de outubro de 1990

Aceito para publicação em 7 de abril de 1991

©1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

tar características peculiares, tais como: ação rápida, curta duração e ausência de metabólitos que exerçam atividades farmacológicas significativas, do ponto de vista clínico.

METODOLOGIA

Foram estudados pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 68 anos, submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos e técnicas anestésicas.

Todos foram devidamente informados e deram o necessário consentimento para participação neste estudo.

Como medicação pré-anestésica (MPA), nos pacientes ambulatoriais, era administrado midazolam, por via venosa, nas doses de 2 a 5 mg (dose total). Nos internados, a MPA era de 0,10 mg.kg⁻¹, IM, uma hora antes do ato cirúrgico.

A monitorização, na sala de cirurgia, constou de eletrocardiograma contínuo para frequência e ritmo cardíacos (cardioscópio Funbec Monitor 4-TC/FC) e medidas da pressão arterial pelo método auscultatório.

Para os procedimentos de curta duração usou-se a associação, de fentanil, 0,15 mg (dose total), e midazolam, administrado até a perda da consciência. Em alguns pacientes, a dose de midazolam preconizada (0,15-0,20 mg.kg⁻¹) foi ultrapassada, para ser obtida a hipnose necessária.

Nos pacientes em que se optou pela intubação traqueal, a indução anestésica foi feita com fentanil 0,15 mg (dose total) e midazolam, como o descrito anteriormente, e ainda administrou-se relaxante muscular despolarizante ou adespolarizante. A manutenção foi feita por anestesia inalatória (isoflurano: N₂O:O₂). Ao final da cirurgia procedeu-se a descuratização com atropina e neostigmina.

Em alguns casos, houve associação de midazolam e anestesia peridural (usando-se bupivacaína 0,5% com vasopressor), e anestesia geral com intubação.

Naqueles pacientes submetidos somente a bloqueios condutivos, a sedação foi feita apenas com midazolam IV, na dose de 0,15-0,20 mg.kg⁻¹. A duração desse procedimento variou de 30 a 90 minutos.

Ao término dos procedimentos cirúrgicos, doses fracionadas de flumazenil foram empregadas, iniciando-se com 0,20 mg, IV, em 15 segundos, repetindo-se a cada 30 segundos até o paciente apresentar mudança em relação à classificação prévia do grau de vigilância, não sendo ultrapassada a dose total de 1,0 mg.

A avaliação e classificação eram feitas pela designação de escores nos parâmetros seguintes:

1. Grau de vigilância

- a) Paciente adormecido/não despertável escore (0)
- b) Paciente adormecido, mas despertável escore (1)
- c) Paciente sonolento escore (2)
- d) Paciente desperto escore (3)

2. Orientação no tempo e espaço

Realizada através de perguntas simples como: local em que se encontra ou o que fazia no hospital, obtendo-se, então, a seguinte classificação do paciente:

- a) Completamente desorientado/não avaliável (0)
- b) Parcialmente orientado (1)
- c) Completamente orientado (2)

3. Cooperação e colaboração

Era avaliada pelas respostas a ordens como: movimentar a cabeça, os braços.

- a) Ordem não executada/não avaliável (0)
- b) Executada somente por imitação (1)
- c) Execução de ordem verbal (2)

As avaliações citadas foram realizadas antes da medicação pré-anestésica e após o término do procedimento, ainda sob efeito dos anestésicos, mas antes do flumazenil, bem como aos 5,30 e 120 minutos após o antagonista.

Foi ainda avaliado o despertar da anestesia, codificado e com atribuição de escores, como segue: paciente calmo, relaxado (1), pouco tenso, excitado (2), apreensivo (3); e o tempo de permanência na sala de recuperação anestésica (curta, longa, inalterada). Também foi observado o estado em que os pacientes se encontravam após o despertar (calmo, relaxado (1); pouco tenso, excitado (2); apreensivo (3), os quais também foram fatores determinantes da vantagem (vantajosa, sem vantagem, desvantajosa) e eficácia (muito boa, boa, insuficiente) da administração do flumazenil.

A tolerância ao flumazenil foi avaliada através dos escores: muito boa, boa, moderada, insuficiente.

Também foram analisados os resultados obtidos com os pacientes que receberam exclusivamente midazolam e com aqueles que, além do benzodiazepínico, estavam sob a ação do fentanil (0,15 mg, dose total) ou do fentanil (0,15 mg dose total) com o isoflu-

rano $N_2O:O_2$, procurando-se determinar uma possível influência da associação de drogas nos resultados.

A análise estatística empregou diversos testes conforme a natureza dos dados, entre eles: análise de regressão linear, teste Qui-quadrado, teste de Friedman, que analisa um mesmo grupo de indivíduos sob condições diferentes; o teste compara todas as avaliações simultaneamente; e o teste de Wilcoxon, para o item "Colaboração e Cooperação" na análise das duas primeiras avaliações antes do flumazenil e 5 minutos após, pois o teste de Friedman não demonstrou significância, pela semelhança de escores das três últimas avaliações (5, 30 e 120 minutos).

Na avaliação de segurança usaram-se tabelas descritivas.

RESULTADOS

Foram incluídos na observação clínica 23 pacientes de ambos os sexos, sendo 13 do sexo masculino, com idades entre 18 e 68 anos, com média etária de $36,7 \pm 14,1$; peso de 43 a 88 kg (média \pm DP = $65,5 \pm 12,0$) e estado físico I-II (ASA) (ASA \pm 20 pacientes, 87%) submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos e técnicas anestésicas (Tabelas I e II). A duração destes procedimentos variou entre 30 e 90 minutos.

Na análise estatística para avaliação da eficácia do flumazenil foram considerados apenas 20 dos 23 pacientes incluídos, pois os demais não atenderam as condições do protocolo.

A dose média utilizada de midazolam foi de $0,19 \pm 0,9$ mg.kg⁻¹ de peso; a de fentanil foi fixada em 0,15 mg para todos os pacientes e a dose média necessária de flumazenil foi de $0,42 \pm 0,18$ mg.

A avaliação da medicação através do item "Grau de Vigilância" (Tabela III) evidencia que, antes da administração do flumazenil (RO 15-1788), oito pacientes (40%) encontravam-se adormecidos não

Tabela II - tipo de anestesia.

Tipo de anestesia	N	%
1- Sedação basal	1	4,3
2- Sedação + analgesia	1	4,3
3- Anestesiada IV	4	17,4
5- Anestesia com intubação	7	30,4
7- Raqui-anestesia epidural	10	43,5
Total	23	100,0

despertáveis, sete (35%) adormecidos mas despertáveis e cinco pacientes (20%) estavam sonolentos. Após cinco minutos da administração da droga, 11 pacientes (55%) estavam despertos, oito sonolentos (40%) e apenas um (5%) adormecido mas despertável. Após 30 minutos, 14 (70%) permaneciam despertos, quatro (20%) sonolentos e dois (10%) adormecidos. Após duas horas da administração da droga, 14 (70%) continuaram despertos e seis (30%) sonolentos. As alterações acima descritas foram estatisticamente significativas.

Quanto à "Orientação no tempo e espaço" (Tabela IV), cinco pacientes (25%) já estavam completamente orientados antes da administração da droga; oito pacientes (40%) foram tidos como desorientados e não avaliáveis e sete pacientes (35%) estavam parcialmente orientados. Cinco minutos após a administração de flumazenil, 14 pacientes (70%) estavam completamente orientados, e depois de duas horas todos (20 pacientes) mantiveram-se assim (100%). Essa mudança do estado de orientação foi estatisticamente significativa.

Antes da administração do flumazenil, 12 pacientes (60%) executavam ordens verbais (Tabela V) e oito (40%) não estavam cooperando. Depois de cinco minutos, 19 pacientes (95%) já executavam ordens verbais, sendo que apenas um (5%) dos 20 executava ordens somente por imitação. Após 30 minutos da administração da droga, todos os 20 pacientes executavam ordens verbais. Essas alterações, considerando-se todos os períodos, não foram significativas. Entretanto, quando se comparou (teste de Wilcoxon) a mudança ocorrida entre o período antes da administração da droga e após cinco minutos, encontrou-se nível de significância ($p < 0,01$).

A tolerância foi julgada muito boa em 100% dos casos e a eficácia foi avaliada como muito boa também em 100% dos pacientes.

Do total de pacientes, 19 (95%) consideraram o despertar muito agradável e apenas um (5%) desagradável, com diferença estatisticamente significativa.

Após o despedar, 18 (90%) dos pacientes estavam

Tabela I - tipo de cirurgia.

Tipo de cirurgia	N	%
1- Pequena cirurgia	1	4,3
2- Neurocirurgia	1	4,3
4- Oftalmológica	3	13,1
6- Cirurgia torácica	1	4,3
7- Cirurgia abdominal	1	4,3
8- Membros	1	4,3
10- Obstétrica	1	4,3
11- Urogenital	10	43,5
12- Cirurgia vascular	3	13,1
13- Outra cirurgia	1	4,3
Total	23	100,0

Tabela III - Avaliação da eficácia: grau de viglância.

Avaliação da eficácia		Antes		5 min		30 min		2h	
		N	%	N	%	N	%	N	%
0- pac. adormecido não despertável	Total	8	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	EV*	4							
	intub.**	4							
	Bloq.***	0							
1- pac. adormecido despertável	Total	7	35,0	1	5,0	2	10,0	0	0,0
	EV	0		0		0			
	Intub.	2		1		1			
	Bloq.	5		0		1			
2- pac. sonolento	Total	5	25,0	8	40,0	4	20,0	6	30,0
	EV	1		2		1		2	
	Intub.	1		5		3		3	
	Bloq.	3		1		0		1	
3- pac. desperto	Total	0	0,0	11	55,0	14	70,0	14	70,0
	EV			3		4		3	
	Intub.			1		3		4	
	Bloq.			7		7		7	
Total		20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
Avaliação (Teste de Fridman)				$X^2 = 35,2$ $p < 0,001$					

* Midazolam/fentanil

**Midazolam/fentanil/isoflurano: N₂O:O₂

***Midazolam

Tabela IV - Avaliação da eficácia: orientação no tempo e espaço.

Orientação no tempo e espaço		Antes		5 min		30 min		2h	
		N	%	N	%	N	%	N	%
0- Desorientado não avliável	Total	8	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	EV*	4							
	Intub.**	4							
	Bloq.***	0							
1- Parcialmente orientado	Total	7	35,0	6	30,0	1	5,0	0	0,0
	EV	0		0		0			
	Intub.	2		5		1			
	Bloq.	5		1		0			
2- Completamente orientado	Total	5	25,0	14	70,0	19	95,0	20	100,0
	EV	1		5		5		5	
	Intub.	1		2		6		7	
	Bloq.	3		7		8		8	
Total		20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
Avaliação (Teste de Friedman)				$x^2 = 18,7$ $p < 0,001$					

*Midazolam/fentanil

**Midazolam/fentanil/isoflurano: N₂O:O₂

***Midazolam

calmos, relaxados, um (5%) estava tenso e um (5%) apreensivo, resultado este que atingiu significância estatística.

A administração do flumazenil foi considerada pelos médicos como vantajosa em 100% dos casos.

A permanência na sala de recuperação anestésica

foi menor em 17 (85%) pacientes, inalterada em três (150%), havendo significância estatística nessa diferença de frequência.

Não foi possível desdobrar-se a análise estatística para os tipos de técnica anestésica empregada, visando determinar a influência ou não de associação

Tabela V - Avaliação da eficácia: cooperação e colaboração.

Cooperação e colaboração		Antes		5 min		30 min		2 h	
		N	%	N	%	N	%	N	%
0- Ordem não executada não avaliável	Total	8	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	EV*	4							
	Intub.**	4							
	Bloq.***	8							
1- Executada somente por irritação	Total	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0
	EV			0					
	Intub.			1					
	Bloq.			0					
2- Execução da ordem verbal	Total	12	60,0	19	95,0	20	100,0	20	100,0
	EV	1		5		5		5	
	Intub.	3		6		7		7	
	Bloq.	8		8		8		8	
Total		20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
Avaliação (antes x após 5 min)		D = 0 p < 0,01 (Teste de Wilcoxon)							
Avaliação (Teste de Friedman)		X ² = 5,8 (n.s.)							

*Midazolam/fentanil

**Midazolam/fentanil/isoflurano:N₂O:O₂

***Midazolam

de drogas em cada um dos resultados acima descritos, pois os dados amostrais eram muito pequenos (número de pacientes em cada técnica, cinco pacientes: EV - anestesia geral sem intubação; sete pacientes: Intub. - anestesia geral com intubação traqueal; e oito pacientes: Bloq. - bloqueio).

DISCUSSÃO

Ficou evidente, através da análise dos resultados, que a acção antagonista do flumazenil (RO 15-1788) se fez presente.

Em anestesia geral, quando há associação de drogas, deve-se ter em mente que os efeitos depressores centrais dos anestésicos inalatórios, analgésicos, opiáceos e outros gentes utilizados, podem mascarar a acção do flumazenil sobre os benzodiazepínicos, pela acção sedativa própria dessas drogas^{7,9,21}. Isto porque o flumazenil é um antagonista específico que reverte as alterações decorrentes da acção benzodiazepínica, permanecendo então a acção depressora das demais drogas.

Na avaliação da eficácia, quando se observou a acção do antagonista na reversão da acção hipnótica do benzodiazepínico, verificou-se que, cinco minutos após a administração do flumazenil, todos os pacientes com variáveis de sonolência apresentaram modificações em relação ao estado inicial, melhorando apreciavelmente.

Dos oito pacientes (40%) que estavam adormecidos/não despertáveis, quatro (50%) receberam associação de midazolam/fentanil ou midazolam/fentanil/isoflurano: N₂O:O₂. Após cinco minutos do uso do flumazenil todos estavam despertados ou adormecidos, mas despertáveis. Os pacientes que antes estavam adormecidos porém despertáveis, e os sonolentos, apresentaram modificações evidentes, tornando-se despertados, cinco minutos após o uso do antagonista benzodiazepínico.

A possível influência de outras drogas nos resultados obtidos pode ser verificada pelo ocorrido nos oito pacientes inicialmente adormecidos mas despertáveis, dos quais cinco receberam apenas midazolam e dois fentanil/isoflurano N₂O:O₂. Passados cinco minutos do uso do flumazenil, os que receberam somente midazolam estavam despertados, e os demais permaneceram sonolentos.

Quanto à orientação no tempo e espaço, verificou-se que, antes do uso do antagonista, seis (30%) daqueles pacientes que estavam desorientados/não avaliáveis (40%) ou parcialmente orientados" (35%) tomaram-se completa ou parcialmente orientados, com apenas cinco minutos de pós-administração do flumazenil. Decorridos 30 minutos, 19 (95%) estavam completamente orientados e um paciente havia retomado o estado de parcial orientação.

O mesmo pode ser observado no item orientação no tempo e espaço. Entre os sete pacientes que esta-

vam parcialmente orientados, cinco receberam apenas midazolam e dois midazolam/fentanil/isoflurano $N_2O:O_2$. Decorridos cinco minutos da administração do flumazenil, três permaneceram inalterados, sendo que dois deles receberam associação de drogas, enquanto os demais tornaram-se completamente orientados.

Em relação a "Cooperação e colaboração" antes do uso do antagonista, oito pacientes (40%) encontravam-se classificados como não executando ordens/não avaliáveis; decorridos cinco minutos da ação antagonista do flumazenil, nove dos pacientes já executavam ordens verbais, assim permanecendo até o final do período de observação.

Quanto ao item cooperação e colaboração, o paciente que permaneceu cinco minutos executando ordens somente por imitação, após o uso do antagonista, também foi submetido à associação de drogas.

Estes resultados vêm de encontro a literatura quando da utilização apenas de benzodiazepínicos^{10,15} e benzodiazepínicos associados com opióides (fentanil, alfentanil)^{7,8,16-21} ou com halogenados^{9,21}.

Provavelmente as outras drogas depressoras centrais utilizadas foram responsáveis por estes resultados. Essa afirmação não possui base estatística, porque, como foi descrito nos resultados, os dados amostrais de cada grupo foram muito pequenos. Para confirmação dessa hipótese seria necessária a observação de um maior número de pacientes; sendo assim, nas tabelas está referido apenas o número de pacientes nas diferentes técnicas anestésicas.

Na vigência de associação de drogas, entretanto, ao antagonizarem-se os efeitos dos benzodiazepínicos com flumazenil, haverá modificações em relação ao estado de sedação inicial, mesmo que não se consiga uma total reversão pela presença de ação depressora central residual dos demais fármacos.

Portanto, a eficácia da droga, considerando-se somente a capacidade de antagonizar os efeitos centrais dos benzodiazepínicos, foi muito boa em 80% dos pacientes, ou apenas boa (20%), resultando em emprego vantajoso do antagonista.

Não foi verificada intolerância à droga, e em elevado percentual o despertar da anestesia foi agradável. Apenas um paciente submetido a bloqueio condutivo e à sedação com midazolam estava apreensivo, ao despertar, enquanto os demais permaneceram calmos e realizados, e apenas um apresentava-se tenso.

Nossos resultados sugerem que o tempo de permanência na sala de recuperação teoricamente poderia ter sido mais curto em 85% dos casos em que o flumazenil agiu. Convém lembrar, porém, que não se

pode afastar a possibilidade de ocorrer o fenômeno de ressedação, pois a duração da ação do flumazenil depende de fatores diversos, tais como tipo e dosagem do benzodiazepínico administrado, do próprio flumazenil e do tempo transcorrido entre a administração de ambos^{6,8}.

Pereira P M P, Carvalhaes T C L P - Ação antagonista do flumazenil sobre o midazolam.

Os benzodiazepínicos são fármacos com propriedades ansiolíticas, hipnosedativas, anticonvulsivantes e miorelaxantes. Apresentam como mecanismo de ação a facilitação da ação do GABA (ácido gama aminobutírico) em aumentar a condutância do íon cloreto, elevando a hiperpolarização celular com ação inibitória. Esta ação pode ser abolida de maneira reversível através de antagonistas específicos, dentre eles o flumazenil (RO 15-1788), que desloca competitivamente o agonista do receptor. Neste estudo, 23 pacientes foram submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos e técnicas anestésicas. Todos os pacientes receberam o benzodiazepínico midazolam, associado ou não ao fentanil e/ou isoflurano. Ao final do ato anestésico, doses fracionadas do antagonista flumazenil (RO 15-1788) foram administradas a 20 dos 23 pacientes, observando-se: a capacidade em reverter a ação do midazolam, a tolerância à droga, o tempo de permanência na sala de recuperação de anestesia e a qualidade do despertar. A análise estatística permitiu concluir que, apesar da associação do midazolam com outros depressores centrais como o fentanil e/ou o isoflurano, a ação do antagonista se fez presente.

Unitermos: ANTAGONISTA: flumazenil; BENZODIAZEPÍNICO: midazolam; TRANQUILIZANTES, Benzodiazepínicos: midazolam

Pereira P M P, Carvalhaes T C L P - Acción antagonista del flumazenil sobre el midazolam.

Los benzodiazepínicos son fármacos con propiedades ansiolíticas, hipnosedativas, anti-convulsivantes y miorelajantes. Presentan como mecanismos de acción la facilitación de la acción del GABA (ácido aminobutírico) en aumentar la conducción del ion cloro elevando a la hiperpolarización celular con acción inhibitoria. Esta acción inhibitoria puede ser abolida de manera reversible através de antagonistas específicos, tales como el flumazenil (RO 15-1788), que desloca competitivamente el agonista del receptor. En

este estudio 23 pacientes fueron sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos y técnicas anestésicas. Todos los pacientes recibieron el benzodiazepínico, midazolam, asociado o no al fentanil y/o isoflurano. Al final del procedimiento anestésico, dosis fraccionados del antagonista flumazenil (RO 15-1788) fueron administrados a 20 de los 23 pacientes en los

cuales se observó: la capacidad en revertir la acción del midazolam, tolerancia a la droga, tiempo de permanencia en la sala de recuperación de anestesia y la calidad de despertar. El análisis estadístico permitió concluir que, a pesar de la asociación del midazolam con otros depresores centrales como fentanil y/o isoflurano, la acción de antagonista se hizo presente.

REFERÊNCIAS

- Dundee J W. Sedantes, tranqüilizantes e hipnóticos. En anestesia generd. Em Gray T C, Nunn J F, Utting J E. Anastasia General, Barcelona: Salvat Editores SA 1983:249-263.
- Mohler H, Richard J G. The benzodiazepine receptor: a pharmacological Control element of brain function. *Eur J Anaesthesiol* 1988; Supl 2: 15S-24S.
- Way W L, Trevor A J. Farmacologia de Anestésicos Não-narcóticos Intravenosos. Em Miller R D, Tratado de Anestesia. São Paulo: Editora Manole Ltda 1989:821-855.
- Haefely W. The preclinical pharmacology of flumazenil. *Eur J Anaesthesiol* 1988; Supl 2: 25S-36S.
- Richards J G, Burkard H P, Lorez H P, Mohler H. Preclinical research findings with flumazenil (RO 15-1788, Anexate): biochemistry and cytopharmacology. *Eur J Anaesthesiol* 1988; Supl 2: 37S-62S.
- Amrein R, Hetzel W, Hartman D, Lorscheid T. Clinical pharmacology of flumazenil. *Eur J Anaesthesiol* 1988; Supl 2: 65S-80S.
- Nilsson A, Persson M P, Haetvig P. Effects of flumazenil on post-operative recovery after total intravenous anaesthesia with midazolam and alfentanil. *Eur J Anaesthesiol* 1988;2: 251S-256S.
- Wolff J. Flumazenil for post-operative recovery after general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1988; 2: 239S-249S.
- Geller E, Weinbrum A, Schiffb, Speiser Z, Nevo Y, Halpern P, Cohen S. The effects of flumazenil on the process of recovery from halothane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1988;2:151S-153S.
- Kirkegaard L, Knudsen L, Jensen S, Kruse A. Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788: Antagonism of diazepam sedation in out patients undergoing gastroscopy. *Anaesthesia* 1986; 41:1184-1188.
- Geller E, Silbiger A, Niv D, Nevo Y, Belhassen B. The reversal of benzodiazepine sedation with Ro 15-1788 in brief procedures. *Anesthesiology* 1986; 65 Abstract 3A: 357.
- Geller A, Niv D, Matzkin C, Braf Z. The reversal of midazolam sedation by Ro 15-1788 in patients undergoing surgery under epidural anaesthesia. *Anaesthesist* 1985; 2: 139S-141S.
- Gemperle M, Ricou B, Forster A. Evaluation of Ro 15-1788 regional anaesthesia. In: VIIth European Congress of Anaesthesiology, Viena, Munich, Berne: Maudrich, Ed. H. Bergman et al 1986; Abstracts I:384-385.
- Sutherland L, Light M, Hershfield N, Shaffer E. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of flumazenil administered to patients following gastroscopy with diazepam sedation. *Eur J Anaesthesiol* 1988; 2: 195S-198S.
- Martinez-Aguirre E, Navarro T. Ro 15-1788, a highly specific benzodiazepine antagonist: preliminary clinical experience. In: Sixth n^o 810 Ed. T B Boultrem et al. London: Academic Press; New York Grune & Stratton 1982:1 118-124.
- Tolksdorf W, Pirwitz A, Pfeiffer J, Winter D, Mering T. Wirkungen and Nebenwirkungen des Benzodiazepin antagonist Ro 15-1788 nach Flunitrazepam-Kombinationsnarkosen in Vergleich zu Placebo. Eine Doppelblindstudie. *Anaesthesist* 1986; 35:121.
- Jensen S, Kirkegaard L, Andersen B N. Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. Randomized clinical investigation of Ro 15-1788 in reversing the central effects of flunitrazepam. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 80S-89S.
- Wolff J, Carl P, Clausen TG, Mikkelsen B O. Ro 15-1788 for post-operative recovery. A randomized clinical trial in patients undergoing minor surgical procedures under midazolam anaesthesia. *Anesthesia* 1986; 41:1001-1006.
- Klausen N O, Sorensen J, Ferguson A H, Neumann P B. Recovery after total intravenous anaesthesia with midazolam and Haldid reversed with a specific benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. In: VIIth European Congress of Anaesthesiology, Vienna, Munich, Berne: Maudrich Ed. H Bergman et al 1986;II:81.
- Raeder J C, Nilsen O G, Hole A, Arnulf V, Grynne B H. The use of flumazenil after total i.v. anaesthesia with in on-patients. *Eur J Anaesthesiol* 1988; 2: 257S-264S.
- Alon E, Baitella L, Hossli G. Ro 15-1788 in reversing midazolam used for laparoscopy(preliminary communications). *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 80S.