

Anestesia Venosa Total para Cirurgia Ginecológica Ambulatorial. Estudo de 4 Doses de Etomidato*

Sérgio D Belzarena, TSA¹

Belzarena SD - Total Intravenous Anesthesia for Minor Outpatient Gynaecological Surgery. An Evaluation of Four Doses of Etomidate.

Total intravenous anesthesia using midazolam, alfentanil and etomidate was assessed in 60 female patients who underwent minor outpatient gynaecological surgery. Midazolam (0.1 mg.kg^{-1}) and alfentanil ($20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) were administered at fixed doses while etomidate was administered at 0.1 mg.kg^{-1} to Group 10; 0.15 mg.kg^{-1} to Group 15; 0.2 mg.kg^{-1} to Group 20 e 0.3 mg.kg^{-1} to Group 30. Time to induction of anesthesia, cardiorespiratory condition, time to recovery from anesthesia and adverse side effects were assessed. Time to induction of anesthesia was fast in all patients, lasting $32 \pm 14 \text{ sec}$ in Group 10; $41 \pm 10 \text{ sec}$ in Group 15; $37 \pm 18 \text{ sec}$ in Group 20 e $33 \pm 16 \text{ sec}$ in Group 30. Cardiovascular data showed good stability but respiratory rate was significantly decreased in all groups ($p < 0.001$). Eight patients in Group 30 and 2 patients in Group 20 required respiratory assistance to maintain a $\text{RR} = 10/\text{min}$. No patient in Group 10 and 15 required ventilatory assistance. Time to recovery from anesthesia was shorter in patients who received less etomidate (Group 10 and 15). All groups had their procedures as outpatients with out differences regarding time to discharge from the hospital. Mioclonus was the most common side effect and it was recorded in Group 20 and 30. In conclusion, the association of these three drugs provided anesthesia of good quality, fast induction, good cardiorespiratory stability, short time to recovery from anesthesia and few side effects if the doses employed are limited to 0.1 mg.kg^{-1} of midazolam, $20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ of alfentanil and $0.1\text{-}0.15 \text{ mg.kg}^{-1}$ of etomidate.

KEY WORDS: ANALGESICS: alfentanil; ANESTHESIA: Outpatient; ANESTHETIC, Intravenous: etomidate, midazolam

Recentemente a procura por serviços ambulatoriais tem aumentado muito e a "anestesia para procedimento ambulatorial" tem se constituído em um novo desafio para o anestesiológico¹. A injeção de drogas por via venosa é fácil e uma de suas vantagens é que não polui o meio ambiente. A associação de sedativos, analgésicos e hipnóticos é considerada por suas ações e interações como capaz de produzir o estado anestésico^{2,3}.

Vários fármacos atuais tem características físico-

químicas e farmacocinéticas que são desejáveis quando o objetivo é fazer uma anestesia simples, rápida, efetiva e de curta duração, permitindo que a recuperação seja compatível com o caráter ambulatorial previsto para o procedimento. O midazolam é uma benzodiazepina hidrossolúvel considerada útil na pré-anestesia de cirurgia ambulatorial quando sedação e amnésia são necessárias. Sua duração de ação é curta e quase não causa irritação venosa⁴⁻⁸. O alfentanil é um opióide novo, que tem menor potência que o fentanil, porém com peculiaridades farmacocinéticas que condicionam um rápido início da ação farmacológica e curta duração dos efeitos⁹⁻¹³.

O etomidato é um hipnótico não barbitúrico (quimicamente se trata de um imidazol carboxilado), que tem como características farmacodinâmicas o rápido início da ação hipnótica sem produzir alterações hemodinâmicas ou respiratórias e que tem, como principais efeitos colaterais dor local e mioclonias, durante a injeção, e náuseas e vômitos durante a recuperação pós-anestésica¹⁴⁻¹⁷.

O presente estudo avalia as características clíni-

* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Santana do Livramento
1 Anestesiológico

Correspondência para Sérgio D Belzarena
R Dr Gonzales 46
97570 Livramento - RS

Apresentado em 03 de junho de 1991
Aceito para publicação em 11 de outubro de 1991

© 1992, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

cas da anestesia produzida pela administração de doses fixas de midazolam e alfentanil em conjunto com 4 doses diferentes de etomidato, em procedimento ginecológicos de curta duração, feitos em regime ambulatorial com emprego exclusivo de drogas por via venosa.

METODOLOGIA

Participaram do estudo 60 pacientes do sexo feminino, estado físico ASA I ou II, que foram previamente informadas e deram seu consentimento por escrito. A Comissão de Ética do Hospital aprovou o protocolo antes do início do estudo. Todas foram submetidas à cirurgias ginecológicas de pequeno porte, em regime ambulatorial, cuja duração foi previamente estimada em menos de 20 minutos. Na chegada da paciente à sala de cirurgia foi colocado eletrocardioscópio para registro de ritmo e frequência cardíaca (FC). A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram medidas pelo método auscultatório com esfigmomanômetro, e a frequência respiratória (FR) foi medida contando os ciclos respiratórios durante 30 segundos. Um cateter de teflon Nº 20 foi introduzido numa veia do dorso da mão ou do antebraço e iniciada a hidratação com solução glico-fisiológica.

A pré-anestesia foi realizada com 0,1 mg. kg⁻¹ de midazolam e com a paciente sedada foram iniciadas as manobras de assepsia e colocação dos campos estéreis. Ao mesmo tempo que foram administrados 20 µg. kg⁻¹ de alfentanil. O etomidato foi previamente diluído com água destilada na proporção 1:1 e as pacientes receberam 0,1 mg.kg⁻¹ (Grupo 10); 0,15 mg.kg⁻¹ (Grupo 15); 0,2 mg. kg⁻¹ (Grupo 20) e 0,3 mg.kg⁻¹ (Grupo 30). Cada grupo foi constituído por 15 pacientes. Todas as injeções foram feitas lentamente, usando seringas apropriadas para manter a velocidade de 0,1 ml.seg⁻¹.

O tempo transcorrido até a perda do reflexo corneal foi tomado como início da anestesia. FC, PAS, PAD e FR foram medidas em 6 momentos: antes da administração dos fármacos (tempo 0); ao começar a cirurgia com a paciente já anestesiada (tempo 1); ao começar a cirurgia (tempo 2); aos 5 minutos de cirurgia (tempo 3); aos 10 minutos de cirurgia (tempo 4); e ao fim do procedimento (tempo 5). Medidas de FR < 10 foram consideradas como depressão respiratória. Se a paciente ficava 30 segundos sem respiração espontânea, era considerada apnéica. Foram anotados os efeitos colaterais, o uso de outras drogas ou a repetição das já usadas e a necessidade ou não de ventilação sob máscara.

O tempo transcorrido entre o fim da cirurgia e a abertura dos olhos, quando estimulada por comando verbal, foi tomado como duração da 1ª fase de regressão da anestesia e a paciente era transferida para SRPA. Os demais estágios da recuperação

foram avaliados em 3 tempos: 1- até conseguir dizer a data atual, seu endereço, e a data de seu nascimento (foi considerado como tempo de recuperação da consciência); 2- até obter 10 pontos na escala de Aldrete e Kroulik (foi considerado como tempo de recuperação da anestesia) e 3- até a alta hospitalar, quando cirurgião e anesthesiologista avaliaram que a paciente estava em condições adequadas para atividades do-miciliares simples. Outros efeitos colaterais, em particular náusea, vômito, dor e tontura foram registrados na SRPA.

Na análise estatística dos dados foram utilizados análise de variância, teste "t" de Student, X², U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Devido às características dos dados colhidos, foram adotados valores de p < 0,01 como significativos nos estudos de FC, PAS, PAD e FR. Nas demais avaliações valores de p < 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

As populações estudadas constituem grupos homogêneos em relação a idade, peso, altura e estado físico. O tipo de cirurgia foi curetagem uterina com ou sem dilatação do colo em todos os casos, também sem diferença entre os grupos (Tabela I).

Tabela I - Dados demográficos

	Grupo 10	Grupo 15	Grupo 20	Grupo 30
IDADE * (anos)	39±7	37± 6	35± 9	40± 6
PESO * (kg)	65±9	72±10	68± 8	62±10
ALTURA * (cm)	161±9	160±11	153±14	158±12
ASA I	9	10	12	10
ASA 2	6	5	3	5

Não há diferença entre os grupos

* dados expressos como média ± DP

O tempo de instalação da hipnose foi semelhante entre os grupos estudados, demorando 33±14 seg no Grupo 10; 41±10 seg no Grupo 15; 37±18 seg no Grupo 20 e 33±16 seg no Grupo 30. Não houve diferença estatística entre estes valores. Os valores de PAS, PAD, FC e FR estão nas Tabelas II, III, IV e V que mostram que a técnica usada produziu estabilidade cardiovascular de boa qualidade com diminuição significativa da FR. Duas pacientes do Grupo 20 e oito do Grupo 30 receberam assistência ventilatória com máscara e O₂ durante o Tempo 1. Em quatro pacientes do Grupo 30 esta assistência foi mantida durante o Tempo 2 e finalmente, uma paciente do Grupo 30 necessitou ventilação assistida até o fim do procedimento. Não foram usadas outras drogas e em duas pacientes do Grupo 10 foi necessária a admi-

nistração de uma dose suplementar (20% da inicial) de etomidato durante o Tempo 4.

Os registros dos períodos de recuperação pós-anestésica estão na Tabela VI, onde se verifica que em geral o tempo é menor nos grupos que receberam as menores doses de etomidato. Não houve diferença nos tempos transcorridos até a alta hospitalar e todos os procedimentos tiveram regime ambulatorial.

Os efeitos colaterais anotados estão na Tabela VII. A mioclonia, de intensidade moderada, foi o principal efeito adverso constatado, sendo significativamente mais freqüente nos Grupos 20 e 30. Não teve expressão clínica nos Grupos 10 e 15 onde 1 e 0

Tabela II - Valores da pressão arterial sistólica em cmHg *

Tempos	Grupo 10	Grupo 15	Grupo 20	Grupo 30
0	12,4±0,98	12,3±0,81	12,5±0,92	12,1±0,74
1	11,9±0,88	12,0±0,75	11,6±1,29	11,0±0,88
2	12,3±0,61	12,0±0,75	12,0±1,44	11,3±1,05
3	12,1±0,74	12,0±0,75	12,1±1,06	12,0±0,65
4	12,1±0,74	12,2±0,56	12,1±0,99	11,8±0,86
5	12,2±0,77	12,1±0,63	12,2±1,01	11,9±0,92

* dados expressos em média ± DP

paciente respectivamente apresentaram mioclonia.

Tabela III - Valores da pressão arterial diastólica em cmHg *

Tempos	Grupo 10	Grupo 15	Grupo 20	Grupo 30
0	7,8±0,77	7,6±0,73	8,0±0,76	7,9±0,70
1	8,4±1,80	7,4±0,51	7,1±1,19	6,9±0,92
2	8,0±0,92	7,3±0,70	7,5±0,99	7,4±1,12
3	7,9±0,88	7,6±0,61	7,8±0,92	7,1±0,99
4	7,9±0,59	7,6±0,61	7,5±0,74	7,2±1,01
5	7,8±0,67	7,6±0,72	7,6±0,63	7,4±0,91

* dados expressos em média ± DP

Tabela IV - Valores da freqüência cardíaca em bpm #

Tempos	Grupo 10	Grupo 15	Grupo 20	Grupo 30
0	84,6±6,67	84,3±6,78	84,3±6,78	80,6±8,42
1	93,6±5,50*	80,0±7,32	78,0±9,60	70,6±9,98
2	94,6±3,99*	84,0±7,12	79,6±8,12	75,3±8,55
3	93,0±4,55*	84,0±6,60	82,0±8,82	76,0±7,61
4	90,3±5,16	85,0±7,07	82,0±8,62	76,3±9,15
5	90,6±5,63	84,6±7,19	81,3±8,76	78,3±7,48

dados expressos em média ± DP

Tabela V - Valores da Freqüência Respiratória em cpm #

Tempos	Grupo 10	Grupo 15	Grupo 20	Grupo 30
0	17,4±2,33	17,6±2,29	18,4±2,29	17,3±1,80
1	12,4±1,55*	12,0±1,69*	10,0±1,31*	08,8±2,37*
2	13,0±2,37*	12,5±1,60*	10,6±1,23*	10,4±2,16*
3	13,7±1,49*	12,5±1,41*	11,0±1,03*	10,9±1,83*
4	14,1±1,19*	12,2±1,49*	11,6±1,55*	10,8±1,82*
5	14,4±1,35*	13,0±1,83*	12,4±1,55*	11,9±1,77*

dados expressos em média ± DP

* $p < 0,01$ em relação ao tempo 0

Tabela VI - Duração dos tempos de recuperação pós anestésica. Dados expressos em minutos #

Fases	Grupo 10	Grupo 15	Grupo 20	Grupo 30
1 ^a	1,4±0,99	2,9±1,24	3,6±1,72 ^A	4,2±1,98 ^A
2 ^a	3,0±1,43	5,5±1,76 ^A	10,3±3,26 ^A	11,4±2,66 ^A
3 ^a	13,4±5,50	16,3±6,09	20,8±5,79 ^A	22,6±7,79 ^A

dados em média ± DP

1^a fase - tempo transcorrido até que o paciente abrisse os olhos sob comando verbal; 2^a fase - tempo transcorrido entre 1^a fase e recuperação da consciência; 3^a fase - tempo entre 1^a fase e a alta da SRPA. A - $p < 0,05$ comparado ao grupo 10

Tabela VII - Efeitos adversos registrados

	Grupo 10	Grupo 15	Grupo 20	Grupo 30
DOR	0	0	0	0
MIOCLONIA	1	0	7*	6*
NÁUSEA	2	2	2	3
VÔMITO	0	1	2	3

dados expressos em número de pacientes que apresentou o efeito adverso

* $p < 0,01$ comparando os grupos 10 e 15 com os grupos 20 e 30

DISCUSSÃO

A anestesia para procedimentos ambulatoriais deve ter início e recuperação rápidas, produzindo condições cirúrgicas adequadas sem depressão cardiovascular ou respiratória e sem causar efeitos colaterais adversos que possam retardar a alta hospitalar. Tradicionalmente se considera que os agentes inalatórios seriam mais apropriados para estes fins porque seria mais fácil seu manuseio intraoperatório (para alterar a profundidade anestésica) e mais rápida a recuperação após interrupção de sua admin-

istração¹⁸. Modernamente, a aparição de novas drogas adequadas para cirurgia ambulatorial^{8,9,13,14} e os testes que foram realizados com estes fármacos mostraram que é possível utilizar a anestesia venosa de forma única¹⁹ ou associada a agentes inalatórios^{5,20,21} para estes procedimentos. Sua maior desvantagem seria a alta incidência de náusea e vômito pós-operatório quando grandes quantidades de opióides são usadas²².

No presente estudo foi comprovado que a associação de drogas de uso venoso produz anestesia adequada para este tipo de cirurgia.

O início da anestesia foi rápido e a estabilidade cardiovascular de boa qualidade, destacando porém que as pacientes do Grupo 10, que receberam a dose mais baixa de etomidato, apresentaram um ligeiro aumento (significativo) da FC, o que sugere que houve um plano anestésico mais superficial nesse grupo. White²¹ referiu que quando a anestesia foi insuficiente suas pacientes fizeram movimento de retirada, sem apresentar variações da FC. Duas pacientes do Grupo 10 receberam um reforço na dose do atomidato, porque reagiram com movimentos quando transcorridos 10 minutos da cirurgia.

Todas as pacientes estudadas tiveram diminuição importante da FR após a administração das drogas. Este efeito foi mais destacado nos grupos que receberam as doses mais altas de etomidato e mais da metade das integrantes do Grupo 30 teve assistência ventilatória para manter uma FR de 10 por minuto. Nenhuma paciente dos Grupos 10 e 15 requereu assistência ventilatória. Não houve casos de apnéia e o efeito não foi prolongado já que não houve pacientes deprimidas no fim do procedimento. Como em outro estudo²¹, o estímulo cirúrgico não causou aumento da FR nestas pacientes. Das três drogas empregadas, o etomidato é considerado como o que tem menos efeitos respiratórios²³. O midazolam deprime significativamente a resposta de aumento da ventilação em condições de hipóxia e atenua as resposta respiratórias (hiperpnéia) e cardiovascular (taquicar-dia) que ocorrem quando há hipoxemia²⁴, embora a dose usada nesse estudo seja considerada como insuficiente para produzir sedação durante anestesia regional (0,1 mg.kg⁻¹)²⁵. O alfentanil, como os demais opióides, diminui a sensibilidade dos receptores centrais à hipercapnia e este efeito é demonstrado com doses tão pequenas quanto 15 µg.kg⁻¹ por via intramuscular²⁶. Estes estudos mencionados^{25,26} foram realizados em voluntários e as alterações verificadas tiveram confirmação laboratorial, sem repercussão clínica, o que sugere que a diminuição da FR que apresentaram as pacientes do Grupo 30 se deve a associação das três drogas usadas e que se o etomidato, per se, não produz depressão respiratória, ele aumenta os efeitos depressores do alfentanil e do midazolam até obter uma tradução clínica do efeito. Entre as drogas utilizadas se estabelecem interações que aumentam seus efei-

tos. As associação de benzodiazepinas e opióides produz um sinergismo de ações (ou seja: o resultado da ação conjunta é superior à soma das ações individuais em relação a sua capacidade para indução anestésica²⁷; porém, em relação à sedação, só há uma adição de ação (ou seja: o resultado da ação conjunta é igual a soma das ações individuais), e as ações amnésicas do midazolam não são alteradas pelo alfentanil^{28,29}. Não está estabelecido ainda que tipo de interação há entre estas drogas em relação a seus efeitos respiratórios e cardiovasculares.

As interações do midazolam com outros hipnóticos (tiopental, metohexital) foram estudadas, demonstrando que existe uma relação do tipo sinergista^{30,31}. Não achamos estudos relacionando midazolam ou alfentanil com etomidato (suas interações), mas com base em seus mecanismos de ação³² podemos supor que não sejam muito diferentes dos resultados mencionados. Assim, podemos definir que doses de etomidato menores que as habitualmente recomendadas serão suficientes para produzir uma anestesia adequada em qualidade e duração, quando associadas a midazolam e alfentanil e que as doses maiores, consideradas normais, produzirão efeitos maiores que os requeridos.

A recuperação pós anestésica, tanto na SO quanto na SRPA, foi mais rápida nos grupos que receberam as doses menores de etomidato, porém todas as pacientes tiveram alta hospitalar dentro dos prazos estabelecidos para procedimentos ambulatoriais. A diminuição estatística e clínica do tempo de recuperação após o uso de doses menores pode ser útil em serviços de alta demanda. Houve poucos efeitos colaterais registrados e a mioclonia foi o principal nos Grupos 20 e 30. A ausência de dor a injeção pode ser explicada pela técnica usada para injetar o fármaco (diluição prévia, lentidão) ou pela administração anterior do alfentanil ou mais provavelmente pelo conjunto das causas mencionadas. A ausência de mioclonia nos Grupos 10 e 15 deve ser atribuída a técnica de injeção lenta e sobretudo às doses baixas utilizadas nestas pacientes, já que nos grupos em que foram usadas as doses geralmente recomendadas (0,2-0,3 mg.kg⁻¹) a freqüência de mioclonia foi similar a observada em outros estudos²³. Finalmente, embora não tenham sido usados antieméticos, a incidência de náusea e vômito foi muito baixa, sem diferença entre os quatro grupos.

Em conclusão, a associação de pequenas doses de midazolam (0,1 mg.kg⁻¹); alfentanil (20 µg.kg⁻¹); e etomidato (0,1-0,15 mg.kg⁻¹) é capaz de produzir anestesia de boa qualidade, traduzida por rápido início, estabilidade cardiovascular e respiratória e duração compatível com o procedimento programado e condições de alta precoce. Estas doses, que são menores que as normalmente recomendadas, se acompanham de poucos efeitos colaterais adversos. As doses convencionais de etomidato tem mais efeitos colaterais e clinicamente interagem com as

outras drogas para diminuir a FR.

Belzarena SD - Anestesia Venosa Total para Cirurgia Ginecológica Ambulatorial. Estudio de 4 Doses de Etomidato.

Foi realizada avaliação da anestesia venosa associando midazolam, alfentanil e etomidato em cirurgias ginecológicas ambulatoriais. Foram administradas a 60 pacientes doses fixas de midazolam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) e alfentanil ($20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) enquanto que o etomidato foi administrado em doses variáveis: $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ao Grupo 10; $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ao Grupo 15; $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ao Grupo 20 e $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ao Grupo 30. Foram avaliados o tempo de indução da anestesia; as condições cardiorespiratórias; a recuperação pós-anestésica e os efeitos colaterais. A indução foi rápida demorando 32 ± 14 segundos no Grupo 10; 41 ± 10 segundos no Grupo 15; 37 ± 18 segundos no Grupo 20 e 33 ± 16 segundos no Grupo 30. A estabilidade cardiovascular foi boa e a FR diminuiu significativamente ($p < 0,01$) nos 4 grupos. Oito pacientes do Grupo 30 e 2 do Grupo 20 receberam assistência ventilatória. A recuperação pós-anestésica teve menor duração nas pacientes que receberam as menores doses de etomidato, porém todas tiveram alta hospitalar em regime ambulatorial. A mioclonia foi o principal efeito adverso registrado e ocorreu nos Grupos 20 e 30. Conclui-se que a associação destas 3 drogas produz anestesia de boa qualidade, com rápido início, estabilidade cardiorespiratória, recuperação pós-anestésica curta e poucos efeitos colaterais se as doses são limitadas a $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de midazolam, $20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ de alfentanil e $0,1-0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de etomidato.

UNITERMOS: ANALGÉSICOS : alfentanil; ANESTESIA: ambulatorial; ANESTÉSICOS, Venosos: etomidato, midazolam

Belzarena SD - Anestesia Intravenosa Total para Cirurgia Ginecológica Ambulatorial. Estudio de 4 Dosis de Etomidato.

Fue estudiada la anestesia intravenosa asociando midazolam, alfentanil y etomidato en cirugías ginecológicas ambulatoriales. Midazolam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) y alfentanil ($20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) se administraron en dosis fijas y etomidato en dosis variables de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ al Grupo 10; $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ al Grupo 15; $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ al Grupo 20 e $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ al Grupo 30. Se evaluó el tiempo para inducción de la anestesia; estabilidad cardiorespiratoria; recuperación post-anestésica y los efectos secundarios. La inducción fue rápida demorando 32 ± 14 segundos en el Grupo 10; 41 ± 10 segundos en el Grupo 15; 37 ± 18 segundos en el Grupo 20 e 33 ± 16 segundos en el Grupo 30; la estabilidad cardiovascular fue buena pero la FR disminuyó significativamente ($p < 0,01$) en los 4 grupos. Ocho pacientes del Grupo 30 y 2 del Grupo 20 recibieron asistencia ventilatoria para mantener FR=10; entanto que ninguna paciente de los Grupos 10 y 15 recibió asistencia ventilatoria. La recuperación post-anestésica tuvo menor duración con las menores dosis de etomidato aunque todas las pacientes tuvieron alta hospitalar de acuerdo con la ambulatoriedad programada. La conclusión fue que la asociación de estas 3 drogas produce anestesia de buena calidad, con rápido inicio, estabilidad cardiorespiratoria, recuperación post-anestésica rápida y pocos efectos secundarios si la dosis son limitadas a $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de midazolam, $20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ de alfentanil y $0,1-0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de etomidato.

Agradecimento: À Eng. Elena M. Genovese pela análise estatística dos dados obtidos no estudo.

REFERÊNCIAS

01. Meridy HW - Criteria for selection of ambulatory surgical patients and guidelines for anesthetic management: a retrospective study of 1553 cases. *Anesth Analg*, 1982; 61:921-926.
02. Pinsker MC - Anesthesia: a pragmatic construct (letter) *Anesth Analg*, 1986; 65:819-820.
03. Kissin I, Gelman S - Three components of anesthesia: one more reason to accept concept. *Anesth Analg*, 1987;66:98 (letter).
04. Philip BK. Supplemental medication for ambulatory procedures under regional anesthesia *Anesth Analg*, 1985; 64:1117-1125.
05. Raeder JC, Breivik H - Premedication with midazolam in out-patient general anesthesia. A comparison with morphine-scopolamine and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987;509-514.
06. Dundee JW, Wilson DB - Amnestic action of midazolam. *Anaesthesia*, 1980; 35:459-461.
07. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW et al - Midazolam: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1984;28:519-543.
08. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR et al. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 1985; 62:310-324.
09. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL et al - The pharmacokinetics of Alfentanil: a new opioid. *Anesthesiology*, 1982; 57:439-443.
10. Bower S, Hull Cj. Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth*, 1982;54:871-877.

11. Sinclair ME, Cooper GM - Alfentanil and recovery. *Anaesthesia*, 1983; 38:467-472.
12. Stanski DR, Hug CC. Alfentanil - A kinetically predictable narcotic analgesic (editorial). *Anesthesiology*, 1982; 57:435-438.
13. Raeder JC, Nilsen OG, Hole A. Pharmacokinetics of midazolam and alfentanil in outpatient general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988; 32:467-472.
14. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ - Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1978; 49:274-277.
15. Gooding JM, Smith RA, Weng JT. et al. Etomidate: clinical experience with a new solvent. *Anesthesiology Review*, 1979;6:23-26.
16. Oudenaarden JJ - Etomidate as an induction agent in minor operative procedures. *Curr Med Res Opin*, 1979;6:30-34.
17. Gooding JM, Corsen G - Effect of etomidate on the cardiovascular system. *Anesth Analg*, 1977;56:717-719.
18. Enright AC, Pace-Florida A - Recovery from anesthesia in out-patients: a comparison of narcotic and inhalational techniques. *Can Anaesth Soc J*, 1977;24:618-622.
19. Raeder JC, Hole A, Arnulf V, et al - Total intravenous anaesthesia with midazolam and flumazenil in outpatients clinics. A comparison with isoflurane or thiopentone. *Acta Anaesth Scand*, 1987;1:634-641.
20. Enright AB, Parker J BR. Doble Blind comparison of alfentanil N₂O and fentanil N₂O for outpatient surgical procedures. *Can J Anaesth* 1988; 35:462-467.
21. White PF, Coe V, Shafer A et al - Comparison of alfentanil for outpatient anesthesia. *Anesthesiology*, 1986;64:99-106.
22. Apfelbaum JL - Controversies in outpatient anesthesia. *Anesth Analg*(Review Course Lectures), 1988;129:134.
23. Morgan N, Lumley J, Whitwam J - Etomidate a new water soluble non barbiturate intravenous induction agent. *Lancet*, 1975;1:955-956.
24. Alexander CM, Gross JB - Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg*. 1988;67:377-382.
25. Mc Clure JH, Brown DT, Wildsmith JAW - Comparisom of the I.V. administration of midazolam and diazepam as sedation during spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1983;55:1089-1093.
26. Penon C, Negre I, Ecoffey C et al - Analgesia and ventilatory responses to carbon dioxide after intramuscular and peridural alfentanil. *Anesth Analg*, 1988;67:313-317.
27. Ben-Shlomo I, Abd-El Khalim H, Ezry J et al - Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anesthesia. *Br J Anaesth*, 1990;64:45-47.
28. Tverskoy M, Fleyshman G, Ezry J et al - Midazolam-morphine inter-action in patients. *Anesth Analg*, 1989;68:282-285.
29. Person MP, Nisson A, Hartvig P- Relation of sedation and amnesia to plasma concentration of midazolam in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther*, 1988;43:324-331.
30. Tverskoy M, Fleishman G, Bradley Jr EL et al - Midazolam-thiopental anesthetic interaction in patients. *Anesth Analg*, 1988;67:342-345.
31. Tverskoy M, Ben_Shlomo I, Ezry J et al - Midazolam acts synergistically with metohexitone for induction of anesthesia. *Br J Anaesth* 1989;63:109-112.
32. Way WL, Trevor AJ - Pharmacology of intravenous non-narcotic anesthetics, em *Anesthesia*, Miller RD, New York, Churchill Livingstone, 1986:801-833.